（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
IPC 分類：	

A6
B6

本案已向：

日本 國（地區）申請專利，申請日期：　　案號：　　，□有 □無主張優先權

2001 年 3 月 19 日 特願 2001-079610 (主張優先權)

2001 年 5 月 29 日 特願 2001-160251 (主張優先權)

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 2 ）

細胞之移動亦為在免疫系統中必需且不可欠缺之現象。

關於在身體中血球細胞之移動，首先在發生過程中，始於AGM領域之造血以經由胎兒肝，至骨髓之永久造血係從移行開始。再者，若T細胞及胸腺樹狀細胞之前驅細胞從胎兒肝及骨髓移至胸腺，在胸腺環境下彼等將進行細胞分化。經純系選擇之T細胞係移動至二次淋巴組織，而與末梢之免疫反應有關。捕捉抗原而活性化及分化之皮膚朗格爾漢斯(Langerhans)細胞移動至局部淋巴節之T細胞領域，做為樹狀突起細胞而活化原始T細胞(naive T cell)。記憶T細胞係經淋巴管及血管，再次在淋巴結中形成。又，B細胞、腸管上皮內T細胞、γδT細胞、NKT細胞及樹狀細胞，從骨髓不經胸腺移動、分化，且與免疫反應有關。

趨化性細胞激素與此等細胞之移動有密切之關係。舉例言之，MIP3β及SLC以及為其受體之CCR7，為了使捕捉抗原之成熟樹狀細胞能與原始T細胞及記憶T細胞效率良好的配合，在促使此等細胞向局部淋巴組織移動及形成上擔任重要的工作。在SLC之表現有缺損之PLT小鼠之二次淋巴結中，幾乎未觀察到負責抗原特異性免疫反應所必需之T細胞以及樹狀細胞(J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

MDC，TARC及為其受體之CCR4，係與Th2細胞相關之免疫及炎症反應中，在Th2細胞向局部移動上擔任重要的工作。在大鼠猛爆性肝炎模型(P. acnes +LPS)中，抗TARC抗體會抑制血中ALT量之上升以及肝臟中TNFα及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 3 ）

FasL之表現量之上升，而且能改善大鼠之致死率(J. Clin Invest., 102, 1933 (1998))。又，在小鼠之OVA誘發呼吸道過敏性模型中，抗MDC抗體能減少聚集於肺間質之嗜酸球數以及抑制呼吸道過敏性(J. Immunology, 163, 403 (1999))。

MCP-1及為其受體CCR2，與巨噬細胞浸潤至炎症部位有關。抗MCP-1抗體，在大鼠抗Thy1.1抗體腎炎模型中，顯示對於單核球及巨噬細胞浸潤至絲球體有抑制效果(Kidney Int., 51, 770 (1997))。

如上述，趨化性細胞激素受體，經由所謂「在各種特異性細胞中或在特定時期表現，以及其作用細胞聚集在趨化性細胞激素產生處」之機制，而與炎症及免疫反應之控制有很大之關係。

由人類免疫不全病毒(以下簡稱為HIV)感染引起之後天免疫不全症候群(稱為愛滋病(AIDS))為近年最期望發現其治療法之疾病之一。在為主要標的細胞之CD4陽性細胞中，若HIV之感染一旦成立，則HIV在患者之體內反覆增殖，不久就會毀滅性地破壞負責免疫機能之細胞。在該過程中免疫機能慢慢降低，顯示發燒、下痢、淋巴結腫脹等各種免疫不全狀態，以及容易併發擬似肺炎等各種伺機感染症。已充分了解此等狀態為愛滋症之發病，會誘發及加重卡波西肉瘤等惡性腫瘤。

目前對於愛滋病之各種預防及治療方法，例如曾嘗試(1)藉由投與反錄酵素抑制劑及蛋白酶抑制劑而抑制HIV

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 4 ）

之增殖，以及(2)藉由投與有免疫賦活作用之藥物而預防及緩和伺機感染症等。

HIV主要係感染掌管免疫系中樞之幫助者T細胞。從1985年即已知此時係利用T細胞之膜上表現之膜蛋白CD4(Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子係由433個胺基酸殘基組成，除了在成熟幫助者T細胞中被表現之外，亦發現到在巨噬細胞、一部分B細胞、血管內皮細胞、皮膚組織之朗格爾漢斯細胞、淋巴組織中之樹狀細胞及中樞神經系之膠質細胞等中被表現。但是，已明白只藉由CD4分子，HIV之感染無法成立，此暗示HIV感染細胞之時，可能有所謂CD4分子以外之因子存在。

至1996年，做為CD4分子以外之HIV感染相關因子之所謂伏新(Fusin)之細胞膜蛋白被鑑定出(Science, 272, 872 (1996))。已證明該伏新分子為源自基質細胞之因子-1(簡稱為(Stromal Devived Factor-1)SDF-1)之受體(亦即CXCR4)。再者，亦已證明在試管內，SDF-1能特異性抑制T細胞指向性(X4)HIV之感染(Nature, 382, 829 (1996)；Nature, 382, 833 (1996))。亦即，認為由於SDF-1比HIV先結合在CXCR4上，奪走HIV感染細胞之門路，因此可以抑制HIV之感染。

又同時發現其他趨化性細胞激素之受體，RANTES、MIP-1α及MIP-1β之受體CCR5，在巨噬細胞指向性(R5)HIV感染之時亦被利用(Science, 272, 1955 (1966))。

因此能與HIV爭奪和CXCR4及CCR5結合之物，或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

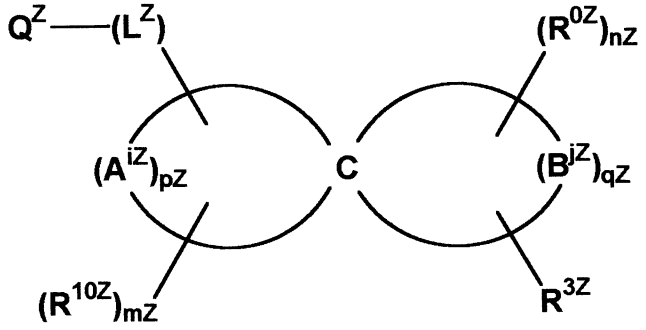
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 5 ）

者能結合於HIV病毒而使該病毒無法結合於CXCR4及CCR5之物，應該可以做為HIV感染抑制劑。又當初被發現做為HIV感染抑制劑之低分子化合物，有實際上被證明為CXCR4之拮抗劑之例子(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

由於上述因而認定趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體與炎症、免疫疾病或HIV感染有密切關係。例如被認為與各種炎症性疾病、氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性疾病(過敏性支氣管肺麴菌症及過敏性嗜酸球性胃腸症等)、腎炎、腎病、肝炎、關節炎、慢性關節風濕症、乾癬、鼻炎、結膜炎、缺血性再灌流傷害之抑制、多發性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窘迫症候群、伴隨細菌感染之休克、糖尿病、自體免疫疾病之治療、移植器官排斥反應、免疫反應、癌轉移預防及後天性免疫不全症候群有關。

另一方面，在WO97/11940號說明書中，記載通式(Z)所示之化合物：



(Z)

(式中，

A^{iz}及B^{jz}分別為從碳、氮、氧或硫選出之原子(但是A^{iZ}之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 6 ）

至少一個原子為碳，以及至少一個 B^{jz} 為碳）；

由 A^{iz} 及 B^{jz} 所形成之螺二環，視各個情況亦可為部份不飽和；

pZ 及 qZ 分別為 2 至 6 之數；

mZ 為 0 至 pZ 之數；

R^{10Z} 可相同或相異，分別為從氫、烷基、鹵代烷基、烯基、炔基、環烷基、=O 及=S 選出之非干涉性取代基；

nZ 為 0 至 qZ 之數；

R^{0Z} 可相同或相異，分別為從氫、烷基、鹵代烷基、烯基、炔基、環烷基、=O 及=S 選出之非干涉性取代基；

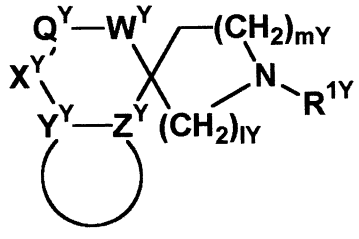
-(L^z)-為鍵，或為從碳、氮、氧或硫選出之 1 至 10 個原子組成之經取代或未經取代之二價鏈；

Q^Z 為含 1 個或 2 個以上鹼性游離基之鹼性基，以及

R^{3Z} 為含 1 個或 2 個以上酸性游離基之酸性基）

在血小板凝集抑制上有用。

又，在 WO98/25605 號說明書中記載通式(Y)所示之化合物：



(Y)

(式中，

mY 或 1Y 各自獨立，分別表示 0，1，2，3，4 或 5；

R^{1Y} 表示氫原子、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基等；

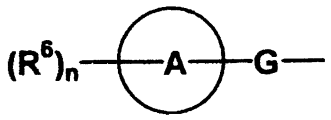
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

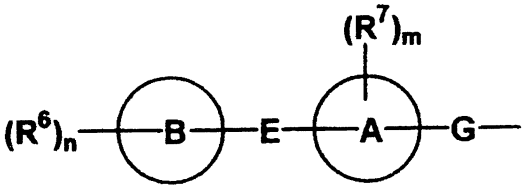
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 8 ）

（1）  、

（2） 

（基中：

G表示單鍵、C_{1-4}伸烷基、C_{2-4}伸烯基或-CO-，

A環表示(1)C_{5-10}單環或二環式碳環或者(2)含有1至2個氮原子及/或1至2個氧原子之5至10員單環或二環式雜環，

R^6表示

(1)C_{1-4}烷基、

(2)鹵素原子、

(3)腈基、

(4)三氟甲基、

(5)–OR^8基、

(6)–SR^9基、

(7)–$NR^{10}R^{11}$基、

(8)–$COOR^{12}$基、

(9)–$CONR^{13}R^{14}$基、

(10)–$SO_2NR^{15}R^{16}$基、

(11)–$NR^{17}SO_2R^{18}$基、

(12)–$S(O)R^{19}$基、

(13)–SO_2R^{20}基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 9 ）

(14)–$N(SO_2R^{21})_2$ 基、

(15)被從(a)-OR^8 基、(b)-$NR^{10}R^{11}$ 基及(c)Cyc1 中選出之 1 個基取代之 C_{1-4} 烷基、或

(16)–$NR^{27}COR^{28}$ 基，

R^8 至 R^{17} 各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2)C_{1-4} 烷基、(3)Cyc1、(4)-OR^{22} 基或(5)被從(a)-OR^{22} 基、(b)-$NR^{23}R^{24}$ 基、(c)-$COOR^{25}$ 基及(d)Cyc1 中任意選出之 1 個基取代之 C_{1-4} 烷基，

R^{10} 與 R^{11}，R^{13} 與 R^{14} 以及 R^{15} 與 R^{16} 各與其鍵結之氮原子合表含 1 至 2 個氮原子及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環(該雜環可被 C_{1-4} 烷基或羥基取代)，

R^{22} 至 R^{25} 各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2)C_{1-4} 烷基或(3)被 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基，

R^{23} 及 R^{24} 與其鍵結之氮原子合表含 1 至 2 個氮原子及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環(該雜環可被 C_{1-4} 烷基或羥基取代)，

R^{18} 至 R^{21} 各自獨立，分別表示 C_{1-4} 烷基，

R^{27} 表示(1)氫原子、(2)C_{1-4} 烷基、(3)Cyc1 或(4)被從(a)-OR^{22} 基、(b)-$NR^{23}R^{24}$ 基、(c)-$COOR^{25}$ 基及(d)Cyc1 中任意選出之 1 個基取代之 C_{1-4} 烷基，

R^{28} 表示(1)C_{1-4} 烷基、(2) Cyc1 或(3) 被從(a)-OR^{22} 基、(b)-$NR^{23}R^{24}$ 基、(c)-$COOR^{25}$ 基及(d)Cyc1 任意選出之一個基取代之 C_{1-4} 烷基，

Cyc1 表示(1)C_{5-6} 單環式碳環或(2)含 1 至 2 個氮原子

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 10 ）

及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環(該碳環或雜環可被 C_{1-4} 烷氧基、鹵素原子或-$COOR^{29}$ 基取代(其中，R^{29} 表示(1)氫原子、(2)C_{1-4} 烷基、(3)Cyc1 或(4)被從(a)-OR^{22} 基、(b)-$NR^{23}R^{24}$ 基、(c)-$COOR^{25}$ 基及(d)Cyc1 中任意選出之 1 個基取代之 C_{1-4} 烷基)，

E 表示單鍵、-O-、-S-、-CO-或-CHOH-

B 環表示(1)C_{5-6} 單環式碳環或(2)含 1 至 2 個氮原子及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環，

R^7 表示 C_{1-4} 烷基或鹵素原子，

n 表示 0 或 1 至 4 之整數，

m 表示 0 或 1 至 4 之整數)；

R^2 表示：

(1)C_{1-4} 烷基，

(2)C_{2-4} 烯基，或者

(3)被從(a)-OR^{30} 基、(b)-$NR^{31}R^{32}$ 基及(c)Cyc3 中選出之 1 個基取代之 C_{1-4} 烷基(其中，R^{30} 至 R^{32} 各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2) C_{1-4} 烷基、(3) Cyc3 或(4)被 Cyc3 取代之 C_{1-4} 烷基，Cyc3 表示(1)C_{5-6} 單環式碳環或(2)含 1 至 2 個氮原子及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環(該碳環或雜環可被 C_{1-4} 烷氧基取代))；

R^3 及 R^4 各自獨立，分別表示：

(1)氫原子，

(2)C_{1-4} 烷基，或

(3)被從(a)Cyc2 及(b)羥基中任意選出之 1 至 2 個基取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

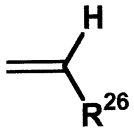
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 11 ）

代之 C_{1-4} 烷基(其中，Cyc2 表示(1)C_{5-6} 單環式碳環或(2)含 1 至 2 個氮原子及/或 1 個氧原子之 5 至 6 員單環式雜環)，或者

R^3 及 R^4 合表：



(基中，R^{26} 表示 C_{1-4} 烷基或 Cyc2)；以及

R^5 表示氫原子或 C_{1-4} 烷基]。

ii)前項 i)記載之化合物，其中前項 i)記載之通式(I)中 R^3 及 R^4 為氫原子者。

iii)前項 i)記載之化合物，其中前項 i)記載之通式(I)中，R^3 為氫原子，以及

R^4 為(1)C_{1-4} 烷基，或

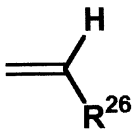
(2)被從(a)Cyc2 及(b)羥基中任意選出之 1 至 2 個基取代之 C_{1-4} 烷基者。

iv)前項 i)記載之化合物，其中前項 i)記載之通式(I)中，R^3 及 R^4 各自獨立，分別為

(1)C_{1-4} 烷基，或

(2)被從(a)Cyc2 及(b)羥基中任意選出之 1 至 2 個基取代之 C_{1-4} 烷基者。

v)前項 i)記載之化合物，其中前項 i)記載之通式(I)中，R^3 及 R^4 合表：



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 12 ）

(式中，R^{26}表示與前項i)記載者相同之意義。

vi)前項i)記載之化合物，其為：

(1) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(2) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(3) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(4) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(5) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(6) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(7) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(8) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(9) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(10) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 13 ）

一烷；

(11) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(12) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基六氫吡啶-1-基甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(13) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(14) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(15) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺基磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(16) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(17) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(18) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 14 ）

(19) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯硫基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(20) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羥基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(21) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(22) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(23) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(24) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(25) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(26) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(27) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 16 ）

基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(36) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(37) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(38) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(39) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(40) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(41) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(42) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(43) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 17 ）

(44) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(45) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(46) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(47) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(48) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(49) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(50) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(51) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-環己氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(52) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(53) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 18 ）

9-(4-(4-甲氧基苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(54) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(55) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(56) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(57) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-苯乙基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(58) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(59) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(60) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(61) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 19 ）

烷；

(62) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(63) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(64) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(65) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(66) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(67) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(68) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(69) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡哄-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(70) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 20 ）

(71) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(72) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(73) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(74) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(75) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(76) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(77) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(78) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(79) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基亞磺醯基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(80) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 21 ）

基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(81) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(82) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(83) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(84) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(85) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(86) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(87) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(88) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(89) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 22 ）

(90) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(91) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(92) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(93) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(94) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(95) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N,N-二甲胺磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(96) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(97) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(98) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(99) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 23 ）

(100) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(101) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(102) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(103) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(104) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(105) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(106) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基-2E-丙烯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(107) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(羧甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(108) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基)丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(109) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 24 ）

基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(110) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(111) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(112) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(113) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(114) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-甲磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(115) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(116) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(117) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啉-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(118) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 25 ）

亞磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(119) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(120) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(121) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(122) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(123) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(124) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-甲基亞磺醯基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(125) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(126) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(127) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(128) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 26 ）

1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(129) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N,N-二甲胺基磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(130) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(131) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基 9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(132) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(133) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(134) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(135) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(136) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(137) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲氧羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(138) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 27 ）

(139) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(140) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(141) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(142) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(143) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(144) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(145) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(146) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(147) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 28 ）

十一烷；

(148) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(149) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(150) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(151) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(羧甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(152) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-苯氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(153) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(154) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(155) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(156) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(157) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 29 ）

一烷；

(158) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(159) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-甲基乙基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(160) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(161) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(162) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-苯羰基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(163) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(164) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(165) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(166) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 30 ）

基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(167) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(168) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(169) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(170) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(171) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-貳甲磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(172) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(173) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(174) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 31 ）

基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(175) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(176) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-胺羰苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(177) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(178) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(179) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(180) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(181) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(羥苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(182) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 32 ）

(183) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(184) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(185) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(186) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(187) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(188) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(189) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(190) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 33 ）

(191) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-(4-甲氧苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(192) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(193) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(194) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(195) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(196) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(197) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(198) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 34 ）

(199) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(200) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(201) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(202) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(203) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-(二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1, 4, 9-三氮螺[5.5]十一烷；

(204) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(205) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷；

(206) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(207) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 35 ）

基)-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(208) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(209) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(210) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(211) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(212) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(213) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(214) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(215) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 36 ）

基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(216) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(217) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(218) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(219) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷；

(220) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(221) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(222) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(223) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 38 ）

[5.5]十一烷；

(232) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(233) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(234) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(235) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(236) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(237) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(238) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(239) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 39 ）

[5.5]十一烷；

(240) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(241) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(242) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(243) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲氧羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(244) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(1-環己基亞甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(245) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(246) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(247) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(248) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 40 ）

(249) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(250) 1-丁基-2,5-二酮基-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(251) 1-丁基-2,5-二酮基-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(252) (3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(253) (3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(254) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(255) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(256) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-甲氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(257) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-乙氧羰苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(258) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-4-甲基-9-(4-苯氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(259) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-甲基丙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 41 ）

烷；

(260) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-甲氧乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(261) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-苯基乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(262) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-(4-氟苯基)乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(263) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-甲氧羰基苯胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(264) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-甲氧苯甲氧羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(265) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(2-(4-甲胺羰基苯氧基)吡啶-5-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(266) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(267) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(268) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-苯基甲基-9-(4-(4-甲胺羰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 42 ）

基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(269) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(270) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-羥甲基-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(271) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(272) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(273) (3R)-1-(4-甲氧苯甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(274) (3R)-1-苯甲基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(275) (3R)-1-(2-甲氧乙基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(276) (3R)-1-(吡啶-2-基甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(277) (3R)-1-(吡啶-3-基甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 45 ）

烷、環庚烷、環辛烷、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環戊二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯、苯、茚、萘、茚滿、四氫萘、二環[3,3,0]辛烷、二環[4,3,0]壬烷及二環[4,4,0]癸烷等。

所謂「含有1至2個氮原子及/或1至2個氧原子之5至10員單環或雙環式雜環」為含有1至2個氮原子及/或1至2個氧原子之5至10員單環或雙環式雜芳基或者彼等之一部份或全部為飽和者。例如為吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡哄、嘧啶、嗒哄、氮呯、二氮呯、呋喃、吡喃、氧呯、噁唑、異噁唑、呋咱、噁二唑、噁哄、噁二哄、氧氮呯、氧二氮呯、吲哚、異吲哚、苯并呋喃、異苯并呋喃、吲唑、喹啉、異喹啉、酞哄、萘啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并呋咱、苯并三唑、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、六氫吡啶、二氫吡哄、四氫吡哄、六氫吡哄、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒哄、四氫嗒哄、全氫嗒哄、二氫氮呯、四氫氮呯、全氫氮呯、二氫二氮呯、四氫二氮呯、全氫二氮呯、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫噁唑、四氫噁唑、二氫異噁唑、四氫異噁唑、二氫噁二唑、四氫噁二唑、四氫噁二哄、四氫氧氮呯、四氫氧二氮呯、全氫氧氮呯、全氫氧二氮呯、嗎啉、吲哚啉、異吲哚啉、二氫苯并呋喃、全氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、二氫吲唑、全氫吲唑、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 46 ）

氫異喹啉、二氫酞肼、四氫酞肼、全氫酞肼、二氫萘啶、四氫萘啶、全氫萘啶、二氫喹噼啉、四氫喹噼啉、全氫喹噼啉、二氫喹唑啉、四氫喹唑啉、全氫喹唑啉、二氫噌啉、四氫噌啉、全氫噌啉、二氫苯并噼唑、全氫苯并噼唑、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氧戊環、二噼烷、苯并二氧戊環及苯并二噼烷等。

所謂「各與鍵結之氮原子合表含有1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環」為含有1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環雜芳基或者彼等之一部份或全部為飽和者。例如為吡咯、咪唑、吡唑、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、六氫吡啶、二氫吡肼、四氫吡肼、六氫吡肼、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒肼、四氫嗒肼、全氫嗒肼、四氫噼唑、四氫異噼唑、二氫噼二唑、四氫噼二唑、四氫噼二肼及嗎啉等。

所謂「C_{5-6}單環式碳環」，例如為環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯及苯環等。

所謂「含有1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環」為含有1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜芳基或者彼等之一部份或全部為飽和者。例如為吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡肼、嘧啶、嗒肼、呋喃、吡喃、噼唑、異噼唑、呋咱、噼二唑、噼肼、噼二肼、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、六氫吡啶、二氫吡肼、四氫吡肼、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 47 ）

六氫吡咯、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒咯、四氫嗒咯、全氫嗒咯、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫噁唑、四氫噁唑、二氫異噁唑、四氫異噁唑、二氫噁二唑、四氫噁二唑、四氫噁二咯及嗎啉等。

在本發明中，R^1基、R^2基、R^3基、R^4基及R^5基表示之各個基，任一者均佳，以實施例記載者為特佳。

在本發明中，如無特別指示予以限定，將包含全部異構物。舉例而言，烷基、烷氧基及伸烷基係包含直鏈及分枝鏈者。再者，雙鍵、環、稠合環中之異構物(E、Z、順式及反式異構體)，因存在不對稱碳而產生之異構物(R及S異構體，α及β異構體，以及對映異構體及非對映異構體)，具有旋光性之光學活性體(D、L、d及l體)，藉由層析法分離之極性體(高極性體、低極性體)，平衡化合物，以及彼等以任意比例混合之混合物及消旋混合物，全部包含於本發明中。

[鹽]

本發明包含全部無毒性鹽，例如一般之鹼及酸附加鹽等。

通式(I)表示之本發明化合物可藉由公知之方法變換為對應之鹽。鹽以無毒性且為水溶性者為較佳。做為適當之鹽者，例如為鹼金屬(鉀及鈉等)之鹽，鹼土金屬(鈣及鎂等)之鹽，銨鹽，醫藥上允許之有機胺(四甲基銨、三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊胺、苄胺、苯乙胺、六氫吡啶、單乙醇胺、二乙醇胺、參(羥甲基)胺、離胺酸、精胺酸、N-甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 48 ）

基-D-葡糖胺等)之鹽。

通式(I)表示之本發明化合物可藉由公知之方法變換為對應之酸附加鹽。酸附加鹽以無毒性且為水溶性者為較佳。做為適當的酸附加鹽者，例如為無機酸鹽諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽及有機酸鹽諸如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、安息香酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡糖醛酸鹽及葡糖酸鹽等。

通式(I)表示之本發明化合物或其鹽亦可藉由公知之方法變換為水合物。

通式(I)表示之化合物或彼等之無毒性鹽均佳。具體而鹽，例如實施例記載之化合物或彼等之無毒性鹽。

通式(I)表示之化合物之四級銨鹽係指示通式(I)所示之化合物之氮原子被 R^0 基四級化者。

R^0 基表示 C_{1-4} 烷基或被苯基取代之 C_{1-4} 烷基。

通式(I)表示之化合物之N-氧化物係指通式(I)所示之化合物之氮原子被氧化者。

[本發明化合物之製造方法]

通式(I)表示之本發明化合物可用下述方法或實施例記載之方法製造。

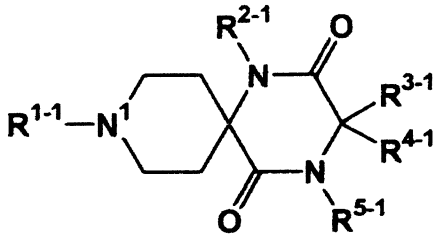
通式(1)表示之本發明化合物之中，氮原子不表示四級銨鹽或N-氧化物之化合物，亦即通式(I-1)表示之化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

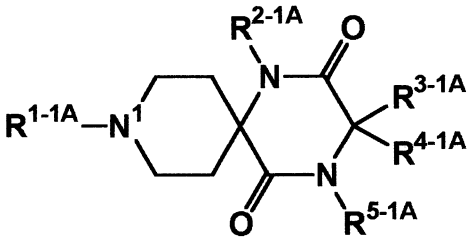
五、發明說明（ 49 ）



(I-1)

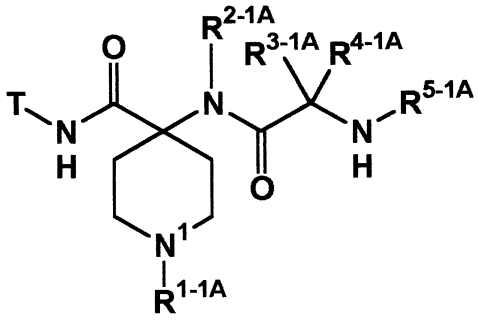
（式中 R^{1-1}，R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1} 及 R^{5-1} 表示與 R^1，R^2，R^3，R^4 及 R^5 相同之意義，N^1 表示氮原子，但是任一氮原子不表示四級銨鹽或 N-氧化物），可以藉由下述之方法製造。

通式(I-1)中，R^{1-1}，R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1} 及 R^{5-1} 基之任一者不表示含有羧基、羥基、胺基或硫醇基之基之化合物，亦即通式(I-1A)表示之化合物：



(I-1A)

（式中，R^{1-1A}，R^{2-1A}，R^{3-1A}，R^{4-1A} 及 R^{5-1A} 基表示與 R^{1-1}，R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1} 及 R^{5-1} 相同之意義，但是不表示含有羧基、羥基、胺基或硫醇基之基，其他記號表示與上述者相同之意義），可以藉由將通式(II)表示之化合物：



(II)

（式中，T 表示 C_{1-4} 烷基、C_{5-6} 單環式碳環、或被 C_{5-6} 單環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 50 ）

式碳環或含有1至2個氮原子及/或1個氧原子之C_{5-6}單環式雜環取代之C_{1-4}烷基)付諸於環化反應而製造。

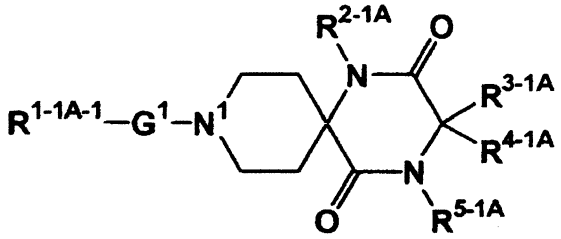
該環化方法為公知，例如藉由在有機溶媒(二氯乙烷及甲苯等)中，在使用三級胺(三乙胺及二異丙基乙胺等)或使用酸(乙酸及三氟乙酸等)或者未使用之下，在60至120℃加熱而進行。該反應為切斷T基同時進行環化之反應。

又，該環化反應對於R^3或R^4基表示含羥基之基之化合物亦可進行。

又，該環化反應，對於R^1，R^2，R^3或R^4基中之氮原子表示N-氧化物之化合物亦可進行。

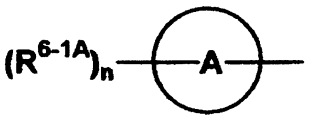
又，若需要，該反應之後可藉由公知之方法變換成為目的無毒性鹽之操作。

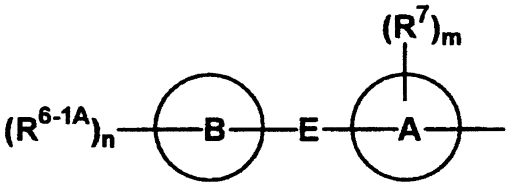
通式(I-1A)之中，R^{1-1A}中之G表示伸甲基或伸乙烯基之化合物，即通式(I-1A-1)表示之化合物：



(I-1A-1)

[式中，G^1表示伸甲基或伸乙烯基，R^{1-1A-1}表示：

(1)  、或

(2) 

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 51 ）

（基中，R^{6-1A}表示與R^6相同之意義，但是，不表示含有羧基、羥基、胺基或硫醇基之基，其他記號表示與上述者相同之意義），

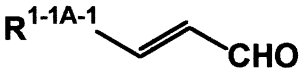
其他記號表示與上述者相同之意義]，

可藉由將通式(III)：

$$R^{1-1A-1}—CHO \qquad (III)$$

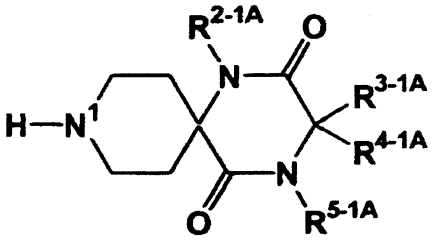
（式中，其他記號表示與上述者相同之意義）

或通式(IV)：



(IV)

所示之化合物與通式(V)所示之化合物：



(V)

付諸於還原胺化反應而製造。

該還原胺化反應為公知，例如在有機溶媒(例如二氯乙烷、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、乙酸以及彼等之混合物)中，於還原劑(三乙醯氧基硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉等)存在下，在0至40℃之溫度進行。

又，該還原胺化反應，對於R^1基中之氮原子表示N-氧化物之化合物亦可以進行。

又，該還原胺化反應，對於R^3或R^4基表示含有羥基之基之化合物亦可以進行。

通式(I-1A)之中，R^{1-1A}中之G表示伸乙基之化合物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

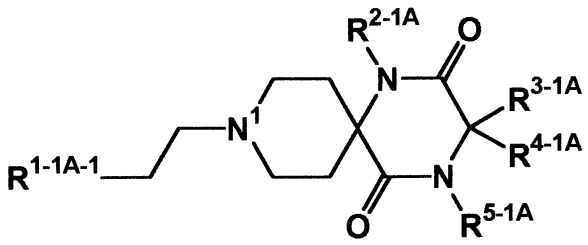
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 52 ）

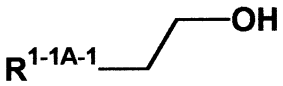
即通式(I-1A-2)表示之化合物：



(I-1A-2)

(式中，全部記號表示與上述者相同之意義)

可以藉由將通式(VI)表示之化合物：



(VI)

(式中，全部記號表示與上述者相同之意義)與通式(V)所示之化合物反應而製造。

該反應為公知，例如首先藉由在有機溶媒(例如二氯乙烷及二氯甲烷等)中，於三級胺(三乙胺及吡啶等)存在下，使 PS-TsCl-HL 樹脂(商品名，Argonaut Technologies 公司，目錄編號 800366)與通式(VI)表示之化合物在 0 至 40℃之溫度反應，然後將得到之樹脂在有機溶媒(例如乙腈、二氯乙烷及二氯甲烷等)中，於三級胺(二異丙基乙胺等)存在下與通式(V)所示之化合物在 40 至 100℃之溫度反應而進行。

又，該反應，對於 R^1，R^2，R^3 或 R^4 基中之氮原子表示 N-氧化物之化合物亦可以進行。

通式(I-1A)之中，R^{1-1A} 中之 G 表示單鍵之化合物，亦即通式(I-1A-3)表示之化合物：

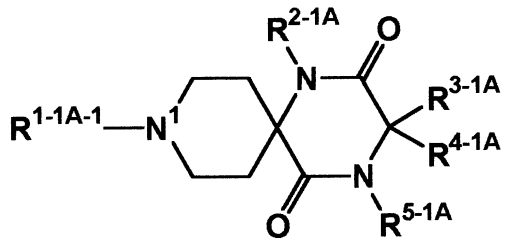
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 53 ）



(I-1A-3)

（式中，全部記號表示與上述者相同之意義）

可藉由通式(VII)表示之化合物：

$$R^{1-1A-1}—X \qquad (VII)$$

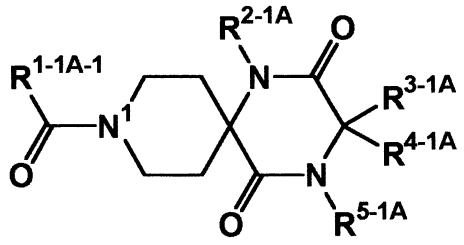
（式中，X表示鹵素原子，其他記號表示與上述者相同之意義）

與通式(V)表示之化合物反應而製造。

該反應為公知，例如在有機溶媒(例如二甲基亞碸等)中，於鹼(碳酸鉀及碳酸鈉等)存在下，於100至150℃之溫度進行。

又，該反應，對於R^1，R^2，R^3或R^4基中之氮原子表示N-氧化物之化合物亦可以進行。

通式(I-1A)之中，R^{1-1A}中之G表示-CO-之化合物，亦即通式(I-1A-5)表示之化合物：



(I-1A-5)

（式中，全部記號表示與上述者相同之意義）

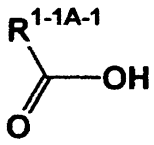
可藉由通式(XIII)表示之化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 54 ）



(XIII)

(式中，全部記號表示與上述者相同之意義)

與通式(V)表示之化合物進行醯胺化反應而製造。

該醯胺化反應為公知，例如：

(1)使用酸鹵化物之方法，

(2)使用混合酸酐之方法，

(3)使用縮合劑之方法等。

下文將具體說明此等方法：

(1)使用酸鹵化物之方法，例如使羧酸在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚及四氫呋喃等)中或無溶媒下，與酸鹵化劑(草醯氯及亞硫醯氯等)在-20℃至回流溫度反應，將得到之酸鹵化物於三級胺(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺及二甲胺基吡啶等)存在下，與胺在不活性有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚及四氫呋喃等)中，於0至40℃反應而進行。又，亦可以藉由在有機溶媒(二噁烷及四氫呋喃等)中，用鹼水溶液(碳酸氫鈉水溶液或氫氧化鈉水溶液)，與酸鹵化物在0至40℃之溫度反應而進行。

(2)使用混合酸酐之方法，例如將羧酸在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚及四氫呋喃等)中或無溶媒下，於三級胺(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺及二甲胺基吡啶等)存在下，與酸鹵化物(三甲基乙氯、甲苯磺酸氯及甲磺醯氯等)或酸衍生物(氯甲酸乙酯及氯甲酸異丁酯等)於0至40℃反應，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 55 ）

繼而將得到之混合酸酐在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚及四氫呋喃等)中，與胺於0至40℃反應而進行。

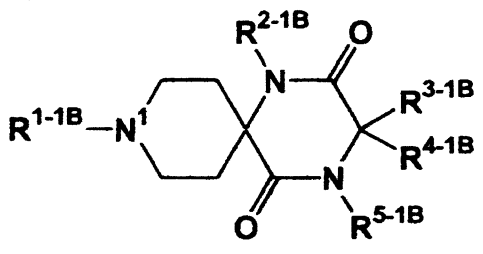
(3)使用縮合劑之方法，例如可將羧酸與胺，在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、乙醚及四氫呋喃等)中或無溶媒下，於三級胺(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺及二甲胺基吡啶等)存在或未存在下，使用縮合劑(1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳化二亞胺(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡錠碘化物、1-丙基膦酸環狀酐(PPA)等以及使用或未使用1-羥基苯并三唑(HOBt)下，於0至40℃反應而進行。

此等(1)，(2)及(3)之反應，宜在任一種不活性氣體(氬氣及氮氣等)氛圍氣下及無水條件下進行。

又，該醯胺化反應可以對R^3或R^4表示含有羥基之基之化合物進行。

又，該醯胺化反應可以對R^1，R^2，R^3或R^4基中之氮原子表示N-氧化物之化合物進行。

通式(I-1)之中，R^1，R^2，R^3，R^4及R^5基中之至少一個基表示含有羧基、羥基、胺基或硫醇基之基之化合物，亦即，通式(I-1B)表示之化合物：



(I-1B)

(式中，R^{1-1B}，R^{2-1B}，R^{3-1B}，R^{4-1B}及R^{5-1B}基表示與R^{1-1}，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

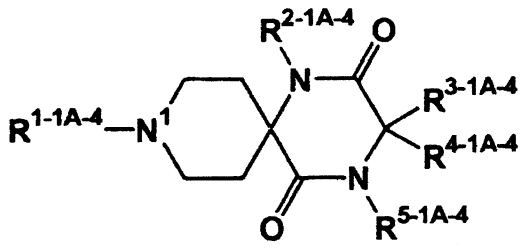
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 56 ）

R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1}及R^{5-1}相同之意義，但是至少一個基表示含有羧基、羥基、胺基或硫醇基之基，其他記號表示與上述者相同之意義）

係將用上述方法製造之通式(I-1A)中R^{1-1}，R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1}及R^{5-1}之至少一基表示含有被保護基保護之羧基、羥基、胺基或硫醇基之基之化合物，亦即通式(I-1A-4)表示之化合物：



(I-1A-4)

（式中，R^{1-1A-4}，R^{2-1A-4}，R^{3-1A-4}，R^{4-1A-4}及R^{5-1A-4}基表示與R^{1-1}，R^{2-1}，R^{3-1}，R^{4-1}及R^{5-1}相同之意義，但是至少一基表示含有被保護基保護之羧基、羥基、胺基或硫醇基之基，其他記號表示與上述者相同之意義）

付諸於保護基之脫保護反應而製造。

做為羧基之保護基者，例如為甲基、乙基、第三丁基、苄基及烯丙基等。

做為羥基之保護基者，例如為甲氧甲基、2-四氫吡喃基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、乙醯基及苄基等。

做為胺基之保護基者，例如為苄氧羰基、烯丙氧羰基、第三丁氧羰基、三氟乙醯基及9-芴基甲氧羰基等。

做為硫醇基之保護基者，例如為苄基、甲氧苄基、乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 57 ）

醯胺甲基、三苯甲基及乙醯基。

羧基、羥基、胺基或硫醇基之保護基，縱使為上述以外之基，只要能容易且選擇性地脫離，則無特殊限定。例如可使用記載於 T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 者。

胺基之保護基之脫保護反應可以藉由上述方法而進行。

羧基、羥基或硫醇基之保護基之脫保護反應為已知，例如：

(1)鹼性水解，

(2)在酸性條件下之脫保護反應，

(3)藉由加氫分解之脫保護反應，

(4)矽烷基之脫保護反應，

(5)使用金屬錯合物之脫保護反應等。

具體說明此等方法於下：

(1)藉由鹼性水解之脫保護反應(例如三氟乙醯基)，例如可以藉由在有機溶媒(甲醇、四氫呋喃及二噁烷)中，使用鹼金屬之氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鋰等)，鹼土金屬之氫氧化物(氫氧化鋇及氫氧化鈣等)或碳酸鹽(碳酸鈉及碳酸鉀等)或其之水溶液或者彼等之混合物，於 0 至 40℃之溫度進行。

(2)在酸條件下之脫保護反應(例如第三丁氧羰基)，例如在有機溶媒(二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯及苯甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 58 ）

醚等)中，用有機酸(乙酸、三氟乙酸及甲磺酸等)或無機酸(鹽酸及硫酸等)或彼等之混合物(氫溴酸/乙酸等)，於0至100℃之溫度進行。

(3)藉由加氫分解之脫保護反應(例如苄基、苄氧羰基及烯丙氧羰基)，例如可以藉由在溶媒[醚系(四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷及乙醚等)，醇系(甲醇及乙醇等)，苯系(苯及甲苯等)，酮系(丙酮及甲基乙基酮等)，腈系(乙腈等)，醯胺系(二甲基甲醯胺等)，水，乙酸乙酯，乙酸或彼等二種以上之混合溶媒等]中，於觸媒(鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、氧化鉑及雷尼鎳等)存在下，於常壓或加壓之氫氣氛圍氣下或甲酸銨存在下，於0至200℃之溫度進行。

(4)矽烷基之脫保護反應，例如在有機溶媒(四氫呋喃及乙腈等)中，用四丁基銨氟化物於0至40℃之溫度進行。

(5)使用金屬錯合物之脫保護反應，例如在有機溶媒(二氯甲烷、二甲基甲醯胺及四氫呋喃等)中，於截留試藥(氫化三丁基錫及雙甲酮等)及/或有機酸(乙酸等)存在下，用金屬錯合物(肆(三苯膦)鈀(0)錯合物等)於0至40℃之溫度進行。

熟悉本項技藝人士當能容易理解，藉由使用此等脫保護反應，可以容易地製造本發明之化合物。

通式(I)表示之本發明化合物之中，至少1個氮原子表示四級銨鹽之化合物，即通式(I-2)表示之化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

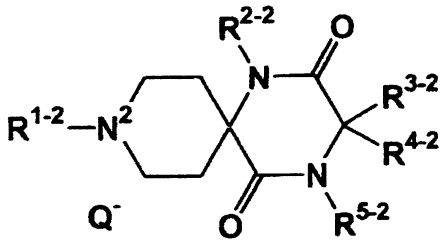
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 59 ）



(I-2)

(式中，R^{1-2}，R^{2-2}，R^{3-2}，R^{4-2}及R^{5-2}與R^1，R^2，R^3，R^4及R^5表示相同意義，N^2表示氮原子，但是至少一個氮原子表示四級銨鹽，以及Q表示鹵素原子)，

可使通式(I-1)所示之化合物與通式(XI)所示之化合物：

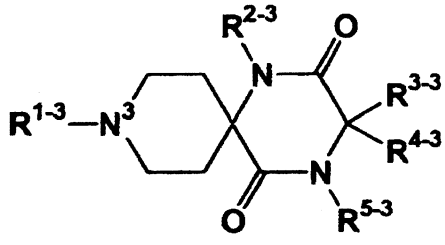
$$R^0—Q \qquad (XI)$$

(式中，R^0表示C_{1-4}烷基或被苯基取代之C_{1-4}烷基，以及Q表示鹵素原子)

反應而製造。

該反應為公知，例如在有機溶媒(丙酮、二甲基甲醯胺及甲基乙基酮等)中，於0至40℃之溫度進行。

通式(I)所示之本發明化合物之中，至少一個氮原子表示N-氧化物之化合物，亦即通式(I-3)表示之化合物：



(I-3)

(式中，R^{1-3}，R^{2-3}，R^{3-3}，R^{4-3}及R^{5-3}與R^1，R^2，R^3，R^4及R^5表示相同意義，N^3表示氮原子，但是至少一個氮原子表示N-氧化物)

可使通式(I-1)所示之化合物付諸於氧化反應而製造。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

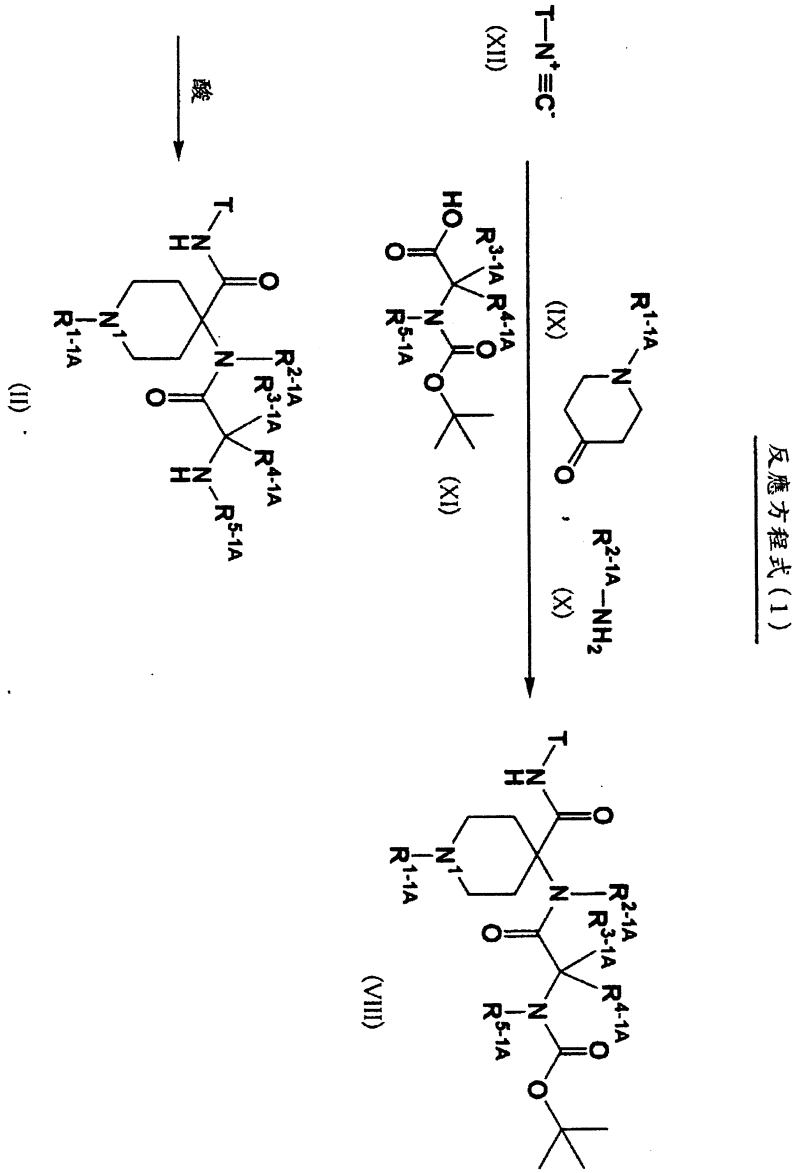
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 60 ）

該氧化反應為公知，例如藉由在適當的有機溶媒(二氯甲烷、氯仿、苯、己烷及第三丁醇等)中，於過剩之氧化劑[過氧化氫、過碘酸鈉、亞硝酸醯、過硼酸鈉、過酸(例如3-氯過苯甲酸及過乙酸等)，Oxon(過氧單硫酸鉀之商品名)、過錳酸鉀及鉻酸]存在下，在20至60℃之溫度反應而進行。

通式(II)所示之化合物可以藉由下示之反應步驟式1製造。

反應方程式（1）



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 61 ）

在上述反應步驟中，各反應分別可藉由公知之方法進行。又，在上述反應步驟式中，做為原料物質之通式(IX)、通式(X)、通式(XI)及通式(XII)所示之化合物本身為公知或易藉公知之方法製造。

在本說明書之各反應中，反應生成物可以藉由通常之精製手段例如在常壓或減壓下蒸餾，用矽膠或矽酸鎂之高速液相層析、薄層層析或管柱層析，或者洗淨、再結晶等方法精製。精製可在各個反應之後進行，亦可在數個反應終了後進行。

在本發明中，其他原料物質及各試藥本身為公知或可藉公知之方法製造。

[藥理活性]

通式(I)所示之本發明化合物之有效性，例如可藉由下述實驗證明。

如上述，為了篩選能抑制 HIV 結合於 CD4 陽性細胞上之受體 CXCR4 或 CCR5 之化合物，使用 HIV 病毒之測定系進行為更直接的方法。但是，將 HIV 病毒用於大量篩選，由於操作困難，無法實用。另一方面，由於巨噬細胞指向性(R5) HIV-1 與 RANTES、MIP-1α 及 MIP-1β 一起結合於 CCR5，因此可以預測在 HIV 側以及 RANTES、MIP-1α 及 MIP-1β 側雙方之 CCR5 結合部位，以及 CCR5 側之 RANTES、MIP-1α 及 MIP-1β 以及 HIV 結合部位上，有共通之特徵。因此，為了發現與既存之抗愛滋病藥(反錄抑制劑及蛋白酶抑制劑)不同之作用機序，亦即抑制 HIV 病毒

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 63 ）

(2)CHO 細胞之培養

CHO-dhfr(-)係使用 Ham's F-12 培養基(含有牛胎兒血清(10%)，青黴素(50U/ml)及鏈黴素(50mg/ml))進行培養。又，轉形之細胞，係於添加滅瘟素(5mg/ml)下培養。

(3)轉形至 CHO 細胞

使用 DMRIE-C 試劑(Gibco BRL)，將質體 pEF-BOS-bsr/hCCR5 轉形至 CHO-dhfr(-)細胞內。48 小時後，以含 5 mg/ml 滅瘟素之培養基交換並進行選擇，以建立安定的過度表現細胞。

(4)對於 RANTES 與 CCR5 之結合(RANTES 之 Ca 離子過渡性上升誘導活性)之抑制試驗

將建立之人類 CCR5 安定過度表現 CHO 細胞(CCR5/CHO 細胞)懸浮於 Ham's F-12 培養基及 FBS (10%)中，並以 3.0×10^6 細胞/穴之方式置入 96 穴平板中。於 37℃ 培養 1 日後，除去培養上清液，添加 Ham's F-12 培養基(含有 Fura- 2AM (5 μM)，羧基苯磺丙胺(probenecid)及 HEPES (20mM；pH 7.4))，80 μl/穴，在遮光狀態下於 37℃ 培育 1 小時。用 1× Hanks/HEPES (20mM；pH7.4)溶液洗淨二次後，添加相同溶液，100 μl/穴。對於已攝取該 Fura-2AM 之 CCR5/CHO 細胞，在添加試驗化合物 3 分鐘後，添加用 1× Hanks/HEPES (20mM；pH7.4)溶液稀釋之重組人類 RANTES (PeproTech)，並使其最終濃度為 10 nM。被人類 RANTES 誘導之細胞內 Ca^{2+} 濃度之過渡性上升以 96 穴用 Ca^{2+} 檢出器(濱松光學公司)測定，並藉由以下之計算式計

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 64 ）

算出試驗化合物之抑制率(%)：

$$抑制率 = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

Ec：RANTES造成之Ca^{2+}過渡性上升之測定值

Ea：添加試驗化合物時，RANTES造成之Ca^{2+}過渡性上升之測定值。

結果，本發明化合物顯示在10μM下達成50%以上之抑制。例如實施例2之化合物，IC_{50}值為0.027μM；實施例3之化合物，IC_{50}值為0.37μM。

發現上述有關對於CCR5指向性HIV株具有吸著抑制效果之化合物，當然亦可用於發現具有抑制CCR5或其配位體作用之化合物。同樣地，亦可以發現抑制其他趨化性細胞激素受體與其配位體作用之化合物。舉例言之，亦可以構築發現抑制CCR2或其配位體之作用之化合物之系統。由於CCR2與CCR5同樣為G蛋白共軛7次膜貫通型受體，所以可以藉由測定對於其配位體如MCP-1經由CCR2所誘導之Ca離子過渡性上升之效果而實施。

(5)對於MCP-1與CCR2之結合(MCP-1之Ca離子過渡性上升誘導活性)之抑制試驗

將表現人類CCR2之細胞，例如單核細胞株THP-1(ATCC No.TIB-202)懸浮於含FBS(10%)、Fura2-AM(5μM)，羧基苯磺丙胺(probenecid)及HEPES(20mM；pH 7.4)之RPMI 1640培養基中，且使濃度為5.0×10^6細胞/ml，然後在遮光狀態下於37℃保溫30分鐘。添加4至8倍之1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 65 ）

× Hanks/HEPES (20mM；pH7.4)/羧基苯磺丙胺(2.5mM)，在遮光狀態下再次於37℃保溫30分鐘。用1× Hanks/HEPES (20mM；pH7.4)/羧基苯磺丙胺(2.5mM)溶液洗淨細胞後，再懸浮於相同溶液並使濃度為 2.0×10^6 細胞/ml，然後添加於96穴平板中，100μl/穴。添加試驗化合物3分鐘後，添加用1× Hanks/HEPES (20mM；pH7.4)/羧基苯磺丙胺(2.5mM)溶液稀釋之重組人類MCP-1 (PeproTech)，並使其最終濃度為30 nM。被人類MCP-1誘導之細胞內 Ca^{2+} 濃度之過渡性上升以96穴用 Ca^{2+} 檢出器(濱松光學公司)測定，以及藉由以下之計算式計算出試驗化合物之抑制率(%)：

$$\text{抑制率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

Ec：MCP-1造成之 Ca^{2+} 過渡性上升之測定值

Ea：添加試驗化合物時，MCP-1造成之 Ca^{2+} 過渡性上升之測定值。

[毒性]

本發明化合物之毒性非常低，可以判斷在做為醫藥使用上非常安全。

[產業上之可利用性]

[做為醫藥品之適用性]

對於包含人類之動物，尤其是人類，通式(I)所示之本發明化合物，由於能抑制趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體之作用，所以可用於各種炎症性疾病、氣喘、異位性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 66 ）

皮膚炎、蕁麻疹、過敏性疾病(過敏性支氣管肺麴菌症、過敏性嗜酸球性胃腸症)、腎炎、腎病、肝炎、關節炎、慢性關節風濕症、乾癬、鼻炎、結膜炎、缺血性再灌流傷害、多發性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窘迫症候群、伴隨細菌感染之休克、糖尿病、自體免疫疾病、移植器官排斥反應、免疫抑制、癌轉移及後天性免疫不全症候群之預防及治療。

通式(I)表示之化合物，其之無毒性鹽、酸附加鹽或其之水合物用於上述目的時，通常可以全身性或局部性地，以經口或不經口之形式投與。

投與量雖然視年齡、體重、症狀、治療效果、投與方法及處理時間等而異，但一般而言，通常成人每人每次經口投與劑量在1mg至1000mg之範圍內，1日投與1次至數次；或者成人每人每次之非經口投與劑量在1mg至100mg之範圍內，1日投與1次至數次(而以靜脈內投與為較佳)，或者1日1小時至24小時連續從靜脈內投與。

當然地，如前述之投與量將依照各種條件而變動，有比上述投與量少而足夠之情況，亦有必須超過該範圍之情況。

投與本發明之化合物之時，可使用供經口投與之內服用固形劑、內服用液劑，以及供非經口投與之注射劑、外用劑及栓劑等。

供經口投與之內服用固形劑包含錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑及顆粒劑等。膠囊劑包含硬膠囊劑及軟膠囊劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 67 ）

在此等內服用固形劑中，一種或以上之活性物質可本身照原樣使用，或者將其與賦形劑(乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纖維素及澱粉等)、黏合劑(羥丙基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮及矽酸鋁酸鎂等)、崩散劑(纖維素乙醇酸鈣等)、潤滑劑(硬脂酸鎂等)、安定劑以及溶解補助劑(穀胺酸及天冬胺酸等)混合並以通常方法製劑化。又。依照需要可用被覆劑(白糖、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯等)包覆，亦可以包覆2層以上。更且，亦可包含如明膠等可吸收物質之膠囊。

供經口投與之內服用液劑可包含藥劑上容許之水溶液劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑或醑劑等。在此等液劑中，一種或以上之活性物質，係溶於、懸浮於或乳化於一般使用之稀釋劑(精製水、乙醇或彼等之混合液等)中。此外，此等液劑亦可含有濕潤劑、助懸劑、乳化劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、保存劑及緩衝劑等。

供非經口投與之注射劑包含溶液、懸浮液及乳液以及用時溶解或懸浮於溶劑而使用之固形注射劑。注射劑，係可將一種或以上之活性物質溶於、懸浮於或乳化於溶劑。做為溶劑者，例如為注射用蒸餾水，生理食鹽水，植物油，丙二醇、聚乙二醇及乙醇等醇類以及彼等之組合。再者，此等注射劑亦可包含安定劑、溶解補助劑(穀胺酸、天冬胺及聚山梨酸酯(Polysorbate) 80 (登錄商標)等)、懸浮化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑及保存劑等。此等可在最終步驟中藉由滅菌或無菌操作法而製造及調製。又，可製造無

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 68 ）

菌之固形劑例如凍結乾燥品，並於使用前，用無菌化或無菌之注射用蒸餾水或其他溶媒溶解後使用。

供非經口投與之其他製劑，包括含有一種或以上之活性物質且依照常用方法處方之外用液劑、軟膏、塗佈劑、吸入劑、噴霧劑、栓劑及供陰道內投與之栓劑等。

噴霧劑除含有一般使用之稀釋劑以外，亦可含有如亞硫酸氫鈉等安定劑及賦予等張性之緩衝劑(例如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸類等張劑)。噴霧劑之製造方法，詳細記載於例如美國專利第2,868,691號及美國專利第3,095,355號中。

本發明之通式(I)表示之化合物、其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之無毒性鹽可與其他藥劑(例如HIV感染之預防及/或治療劑(尤其是愛滋病之預防及/或治療劑))組合使用。該場合，此等藥劑可分開或同時，與藥理學容許之賦形劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、安定劑、溶解補助劑及稀釋劑等混合及製劑化，做為HIV感染之預防及/或治療用之醫藥組成物經口或未經口投與。

本發明之通式(I)表示之化合物、其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之無毒性鹽，對於對其他HIV感染之預防及/或治療劑(尤其是愛滋病之預防及/或治療劑)產生耐性之HIV-1感染有抑制作用。因此，對於其他HIV感染之預防及/或治療劑未顯示效果之HIV感染者有用。在該場合，雖然本發明化合物可以單劑使用，但亦可與感染之HIV-1株已獲得耐性之HIV感染預防及/或治療劑，或者彼等以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 69 ）

外之藥劑併用。

本發明亦包含通式(I)表示之化合物、其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之無毒性鹽，與不會抑制HIV感染之藥劑組合，而使HIV感染之預防及/或治療效果比單劑增強者。

與本發明之通式(I)表示之化合物、其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之無毒性鹽組合所用之其他HIV感染之預防及/或治療劑之例子，例如為反轉錄酯抑制劑、蛋白酶抑制劑、趨化性細胞激素拮抗劑(例如CCR2拮抗劑、CCR3拮抗劑、CCR4拮抗劑、CCR5拮抗劑及CXCR4拮抗劑等)、融合抑制劑、針對HIV-1之表面抗原之抗體及HIV-1之疫苗等。

反轉錄酶抑制劑可具體例舉如，(1)核酸系逆轉錄酶抑制劑如(Zidorudine)(商品名：雷妥洛比)、代達諾素(Didanocin)(商品名：烏阿德斯)、吒魯希特賓(Zalucytbin)(商品名：亥必得)、斯塔步京(Stabuzin)(商品名：瑞利特)、拉嘧胸苷(Lamirudine)(商品名：耶辟氟)、阿巴卡弗(Abacavir)(商品名：瑞阿建)、阿第谿氟(Adefovir)、阿第谿氟 二辟撥希(Adefovir dipiboxyl)、因特希特賓(Entricytbin)(商品名：可比拉夕)、PMPA(商品名：帖諾弗汶)等，(2)非核酸系反轉錄酶抑制劑如尼芬鈉菲(Nelfinavir)(商品名：比拉命)、迪拉菲定(Delavirdine)(商品名：雷斯枯葡踏)、依法倫斯(Efavirenz)(商品名：沙士貼巴、斯特庫臨)、卡步拉威臨(Caplawilin)(AG1549)等。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 70 ）

蛋白酶抑制劑可具體例舉如，印迪納菲(Indinavir)(商品名：庫利希本)、里通納菲(Ritonavir)(商品名：諾比亞)、尼芬納菲(Nelfinavir)(商品名：比拉普特)、賽昆納菲(Saquinavir)(商品名：茵比拉酶、福特倍司)、安普納菲(Anplanavir)(商品名：耶基內拉酶)、羅辟納菲(Lopenavir)(商品名：卡累特拉)、貼普納菲(Teplanavir)等。

趨化性細胞激素拮抗劑包含趨化性細胞激素受體之內因性配位體或其之衍生物及非胜性低分子化合物，或者針對趨化性細胞激素受體之抗體。

趨化性細胞激素受體之內因性配位體，具體而言，例如為 MIP-1α、MIP-1β、RANTES、SDF-1α、SDF-1β、MCP-1、MCP-2、MCP-4、伊塔辛(Eotaxin)及 MDC 等。

內因性配位體之衍生物，具體而言，例如為 AOP-RANTES、Met-SDF-1α及 Met-SDF-1β等。

趨化性細胞激素受體之抗體，具體而言，例如為 Pro-140 等。

CCR2 拮抗劑，具體而言，例如為記載於 WO99/07351 號、WO99/40913 號、WO00/46195 號、WO00/46196 號、WO00/46197 號、WO00/46198 號、WO00/46199 號、WO00/69432 號、WO00/69815 號或 Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)中之化合物。

CCR3 拮抗劑，具體而言，例如為記載於 DE19837386 號、WO99/55324 號、WO99/55330 號、WO00/04003 號、WO00/27800 號、WO00/27835 號、WO00/27843 號、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210×297 公釐)

五、發明說明（ 71 ）

WO00/29377 號、WO00/31032 號、WO00/31033 號、WO00/34278 號、WO00/35449 號、WO00/35451 號、WO00/35452 號、WO00/35453 號、WO00/35454 號、WO00/35876 號、WO00/35877 號、WO00/41685 號、WO00/51607 號、WO00/51608 號、WO00/51609 號、WO00/51610 號、WO00/53172 號、WO00/53600 號、WO00/58305 號、WO00/59497 號、WO00/59498 號、WO00/59502 號、WO00/59503 號、WO00/62814 號、WO00/73327 號或 WO01/09088 號中之化合物。

CCR5 拮抗劑，具體而言，例如為記載於 WO99/17773 號、WO99/32100 號、WO00/06085 號、WO00/06146 號、WO00/10965 號、WO00/06153 號、WO00/21916 號、WO00/37455 號、EP1013276 號、WO00/38680 號、WO00/39125 號、WO00/40239 號、WO00/42045 號、WO00/53175 號、WO00/42852 號、WO00/66551 號、WO00/66558 號、WO00/66559 號、WO00/66141 號、WO00/68203 號、JP2000309598 號、WO00/51607 號、WO00/51608 號、WO00/51609 號、WO00/51610 號、WO00/56729 號、WO00/59497 號、WO00/58305 號、WO00/59497 號、WO00/59498 號、WO00/59498 號、WO00/59502 號、WO00/59503 號、WO00/76933 號、WO98/25605 號、WO99/04794 號、WO99/38514 號或 Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)中之化合物。

CXCR4 拮抗劑，具體而言，例如為 AMD-3100、T-22、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 72 ）

KRH-1120 或記載於 WO00/66112 號之化合物等。

融合抑制劑，具體而言，例如為 T-20 五弗斯德(pentafuside)及 T-1249 等。

上述之併用藥劑為例示者，本發明不限於此等藥劑。

代表性之反錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑之通常臨床投與量，雖然例示於下，但本發明非限於此。

疊氮胸苷(Zidovudine)：100mg 膠囊劑，1 次 200mg，1 日 3 次；

300mg 錠劑，1 次 300mg，1 日 2 次；

代達諾素(Didanocin)：25 至 200mg 錠劑，1 次 125 至 200 mg，1 日 2 次；

吒魯希特賓(Zalucytbin)：0.375 至 0.75mg 錠劑，1 次 0.75 mg，1 日 3 次；

斯塔步京(Stabuzn)：15 至 40mg 膠囊劑，1 次 30 至 40mg，1 日 2 次；

拉嚕胸苷(Lamirudine)：150mg 錠劑，1 次 150mg，1 日 2 次；

阿巴卡弗(Abacavir)：300mg 錠劑，1 次 300mg，1 日 2 次；

尼菲拉平(Nevirapine)：200mg 錠劑，1 次 200mg，14 日期間 1 日 1 次，之後 1 日 2 次；

迪拉菲定(Delavirdine)：100mg 錠劑，1 次 400mg，1 日 3 次；

伊法倫斯(Efavirenz)：50 至 200mg 膠囊劑，1 次 600mg，1 日 1 次；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 73 ）

印迪納菲(Indinavir)：200至400mg膠囊劑，1次800mg，1日3次；

里通納菲(Ritonavir)：100mg膠囊劑，1次600mg，1日2次；

尼芬納菲(Nelfinavir)：250mg錠劑，1次750mg，1日3次；

賽昆納菲(Saquinavir)：200mg膠囊劑，1次1200mg，1日3次；

安普納菲(Anprlainavir)：50至150mg錠劑，1次1200mg，1日2次。

[實施發明之最佳形態]

以下藉由參考例及實施例詳述本發明，但本發明非限於此。

在藉層析分離之場所及TLC所示括弧內之溶媒表示溶出溶媒或展開溶媒，比例表示體積比。

在NMR場所所示括弧內之溶媒表示測定所用之溶媒。

參考例1

(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基-N-丁基-N-[4-苄胺羰基-1-苄基六氫吡啶-4-基]戊醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

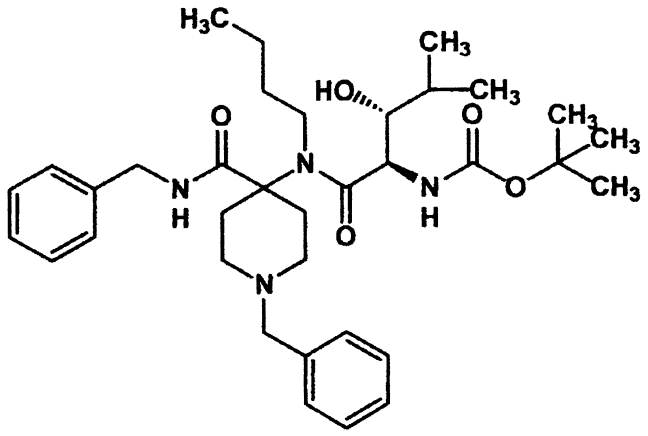
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 74 ）



在(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸(10.5g)之甲醇(340ml)溶液中，加入正丁胺(4.2ml)，N-苄基-4-六氫吡啶酮(7.9ml)及苄異腈(5.2ml)。將該反應混合物於55℃攪拌一夜。將反應混合物濃縮。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：1→75：1→50：1)精製，得到具有以下物性值之標題化合物(19.8g)。

TLC：Rf 0.49 (氯仿：甲醇=10：1)。

NMR (CD_3OD)：δ 7.38-7.15 (m, 10H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.70-3.30 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.79-2.30 (m, 6H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.50-1.28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

參考例 2

(2R,3R)-2-胺基-3-羥基-4-甲基-N-丁基-N-[4-苄胺羰基-1-苄基六氫吡啶-4-基]戊醯胺

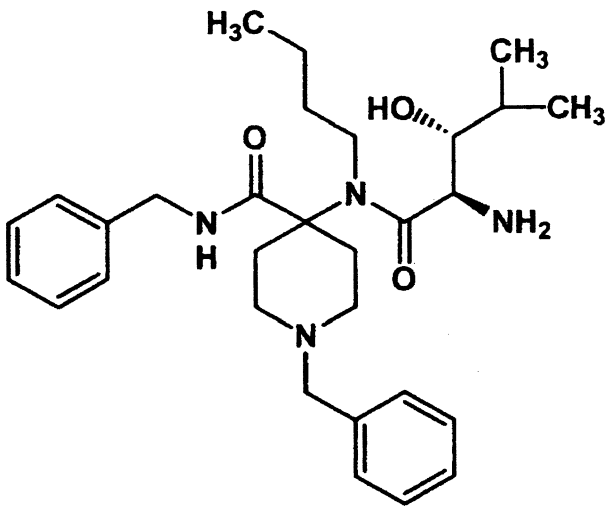
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 75 ）

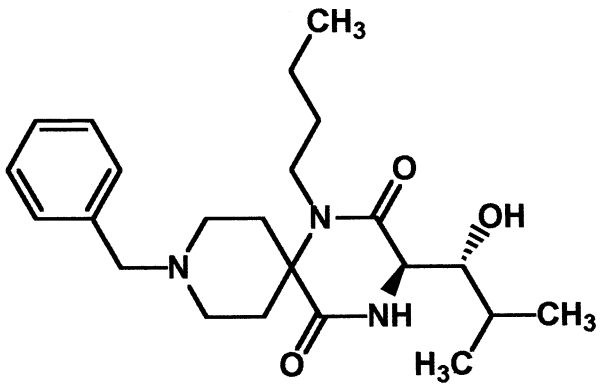


在參考例 1 製造之化合物(19.8g)之二氯甲烷(65ml)溶液中，於冰冷下加入三氟乙酸(50ml)。將該反應混合物於室溫攪拌攪拌 1 小時。在該反應混合物中加入二氯甲烷，用碳酸鈉水溶液中和後萃取之。將萃取物用水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後濃縮，得到具有以下物性值之標題化合物。將得到之殘餘物在未進一步精製下，用於下列反應。

TLC：Rf 0.38 (氯仿：甲醇=10：1)。

實施例 1

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 76 ）

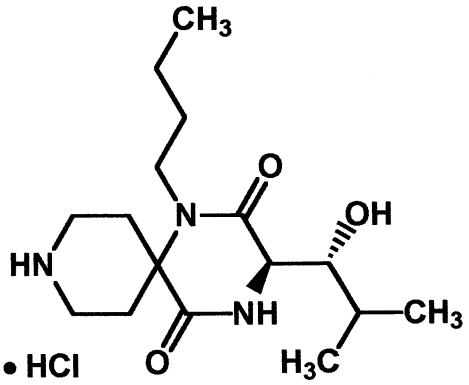
在參考例2製造之化合物之甲苯(200ml)溶液中，加入乙酸(15ml)，將該反應混合物於80℃攪拌45分鐘。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用碳酸鈉水溶液中和及萃取。將萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥及濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=25：1)精製，得到具有以下物性值之本發明化合物(12.9g)。

TLC：Rf 0.49 (氯仿：甲醇=10：1)。

NMR (CD_3OD)：δ 7.36-7.22 (m, 5H), 4.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 3H), 2.25-1.94 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.53-1.27 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

參考例3

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．鹽酸鹽



在實施例1製造之化合物(12.67g)之甲醇(160ml)溶液中，於氬氣氛圍下，加入20%氫氧化鈀-碳(1.3g)。將該反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 77 ）

應混合物在氫氣氛圍氣下，於室溫攪拌12小時。將該反應混合物用矽藻土(Celite)(商品名)過濾並將濾液濃縮。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(氯仿：己烷=3：1→氯仿：甲醇=100：1→50：1→30：1→20：1→10：1)精製，得到具有以下物性值之本發明化合物(8.6g)。

TLC：Rf 0.16 (氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.15 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.21 (dd, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.02-0.92 (m, 9H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$+13.9 (c 1.00，甲醇，28℃)。

參考例3(1)至3(9)

以相當的胺基酸衍生物取代(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸，以相當的胺衍生物取代正丁胺，進行與參考例1→參考例2→實施例1→參考例3同樣之操作得到下示之化合物。

參考例3(1)

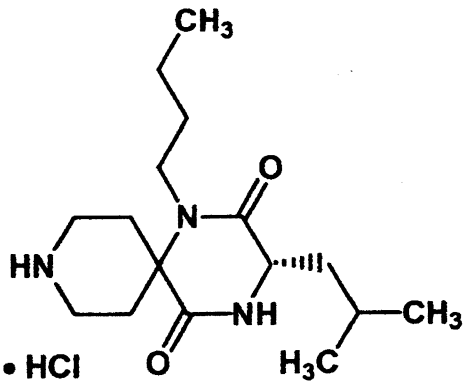
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 78 ）



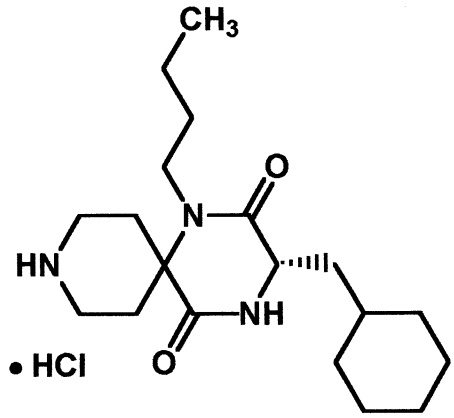
TLC：Rf 0.18（氯仿：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.02 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.34-2.09 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 5H), 1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ −38.8 (c 1.04，甲醇，23℃)。

參考例 3 (2)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.08（氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.05 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 4H), 2.40-2.04 (m, 4H), 1.83-1.46

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

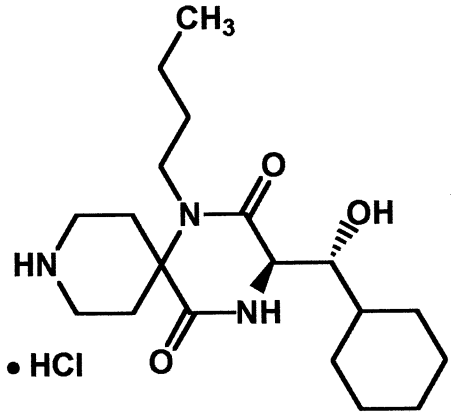
五、發明說明（ 79 ）

(m, 10H), 1.39 (六峯, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ −37.5 (c 1.04，甲醇，18℃)。

參考例 3 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.32 (丁醇：乙酸：水=4：2：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.46-1.93 (m, 6H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.48-1.15 (m, 6H), 1.02-0.87 (m, 5H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ +1.22 (c 1.04，甲醇，26℃)。

參考例 3 (4)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

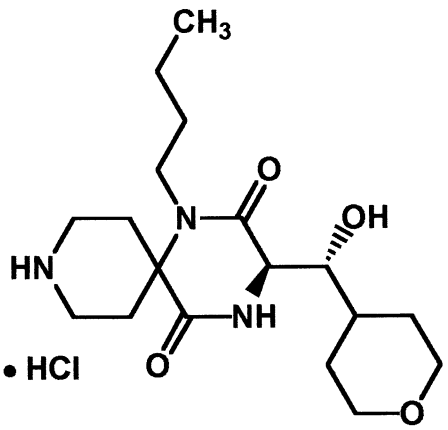
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 80 ）

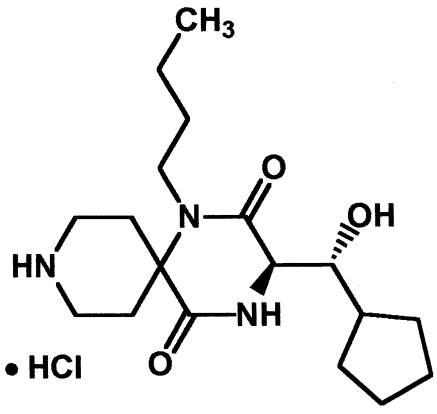


TLC：Rf 0.05(氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.47-2.19 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 5H), 1.47-1.17 (m, 5H), 0.70 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

參考例 3 (5)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.04 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.46-2.19 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.70-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

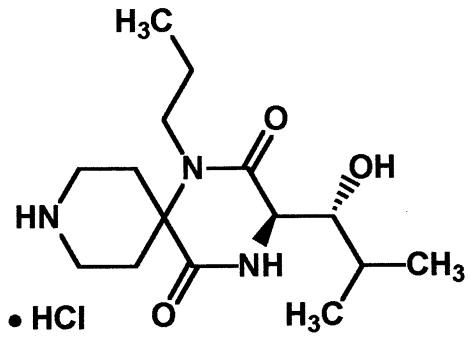
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 81 ）

1.50 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

參考例 3 (6)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

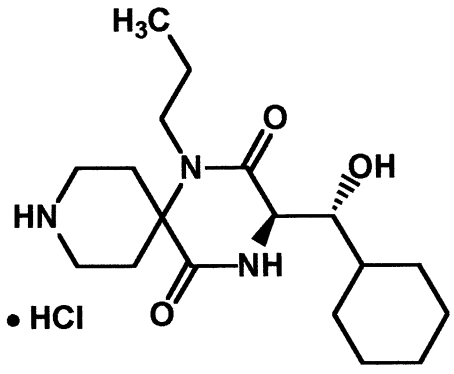


TLC：Rf 0.15（氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56-3.25 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.51-1.95 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

參考例 3 (7)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.16（氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

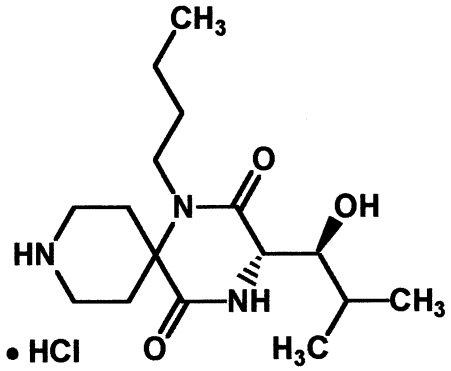
五、發明說明（ 82 ）

NMR (CD_3OD)：δ 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ −2.92 (c 1.06，甲醇，25℃)。

參考例 3 (8)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.16 (氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.02-0.92 (m, 9H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ −13.8 (c 1.00，甲醇，28℃)。

參考例 3 (9)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

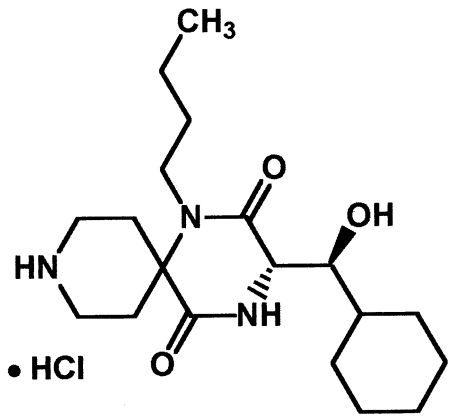
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 83 ）



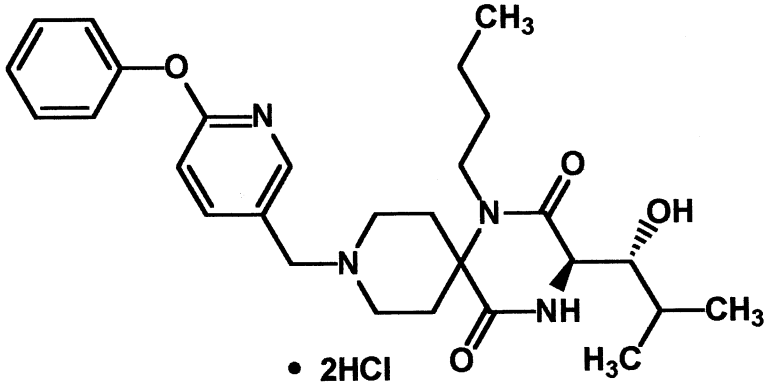
TLC：Rf 0.17（氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.55-1.13 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ −1.29 (c 1.09，甲醇，26℃)。

實施例 2

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・二鹽酸鹽



在參考例 3 製造之化合物(120mg)之二甲基甲醯胺(1 ml)溶液中，加入乙酸(59μl)。在該反應混合物中加入三乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 84 ）

醯氧硼氫化鈉(146mg)及3-甲醯基-6-苯氧吡啶(89mg)。將該反應混合物於室溫攪拌一夜。在該反應混合物中加入甲醇及濃縮。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯→氯仿：甲醇=25：1)精製，用通常之方法變換為鹽酸鹽，得到具有以下物性值之本發明化合物(118mg)。

TLC：Rf 0.48 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.15(m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；

比旋光度：$[\alpha]_D$ +10.8° (c 1.05，甲醇，24℃)。

HPLC條件

使用之管柱：CHIRALCEL OJ-R，0.46× 15cm，DAICEL，OJROCD-JB026；

使用之流速：0.7ml/min；

使用之溶媒

A液：0.1M磷酸二氫鉀水溶液，B液：乙腈(A：B=76：24)

使用之UV：225nm；

保持時間：11.53min。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

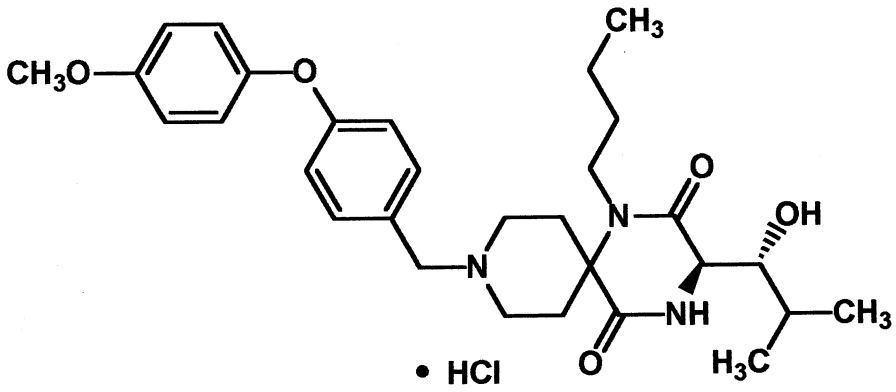
五、發明說明（ 85 ）

實施例 2 (1)至 2 (59)

以相當之醛衍生物取代 3-甲醯基-6-苯氧吡啶，進行與實施例 2 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 2 (1)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00-6.96 (m, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.94-3.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.50-1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

實施例 2 (2)

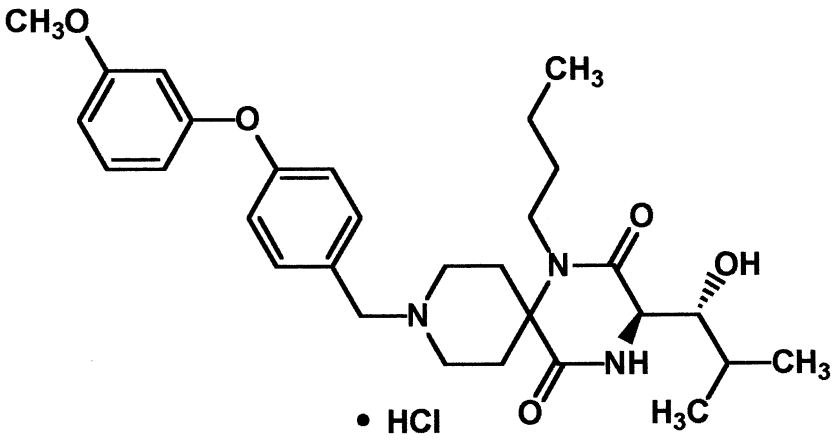
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 86 ）

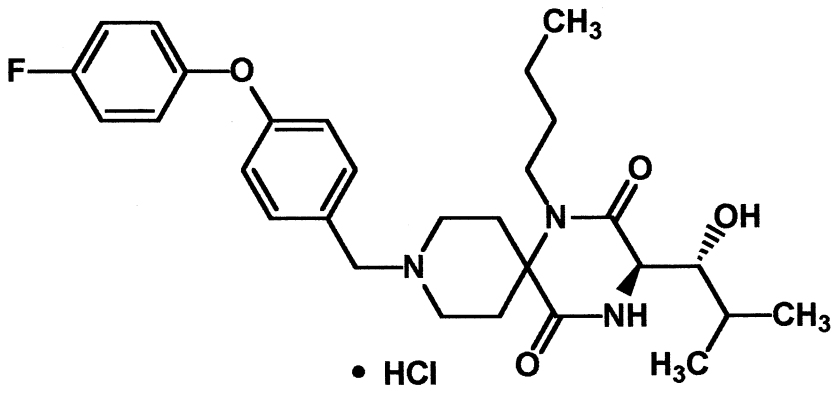


TLC：Rf 0.41（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d J = 2.1 Hz, 1H), 3.99-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

實施例 2 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97-3.71 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

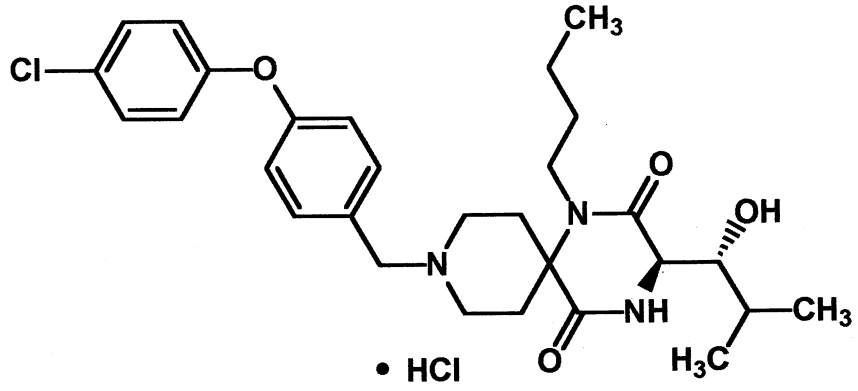
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 87 ）

2H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)

實施例 2 (4)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.31 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98-3.72 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.55-2.00 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 9H)。

實施例 2 (5)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

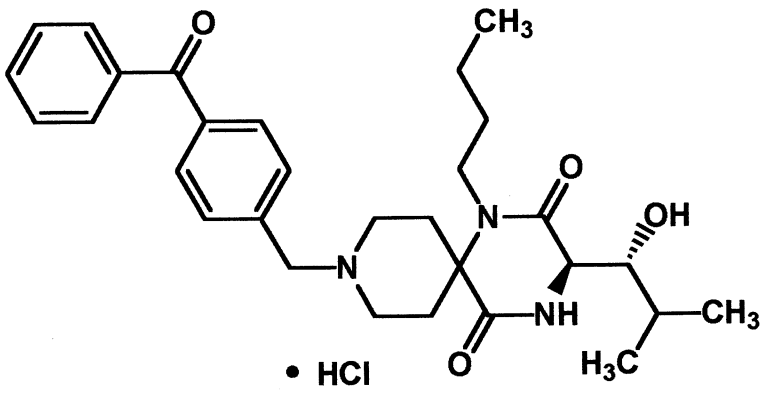
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 88 ）

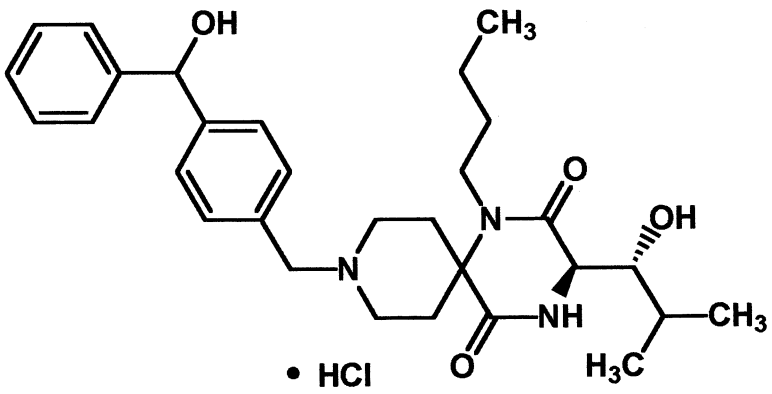


TLC：Rf 0.57（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.23 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (6)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

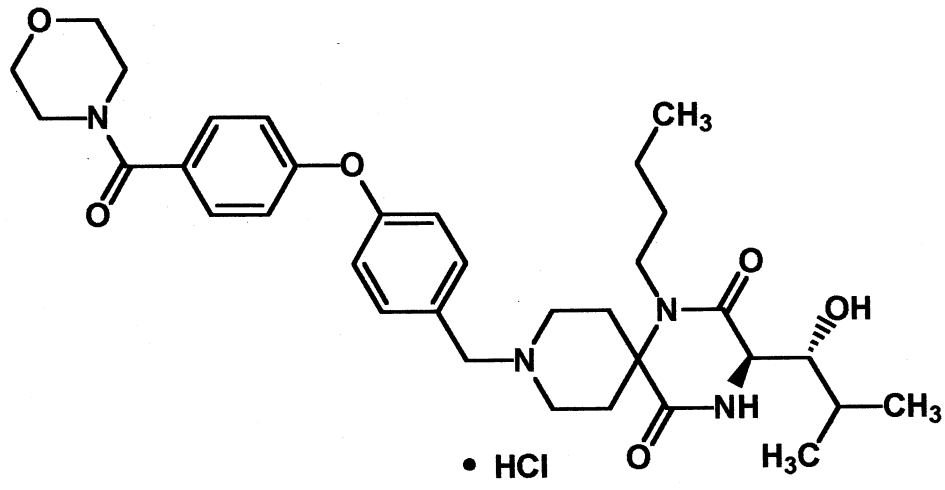
五、發明說明（ 89 ）

TLC：Rf 0.32（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62-7.40 (m, 4H), 7.40-7.18 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (7)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.47（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85-3.35 (m, 12H), 3.23 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

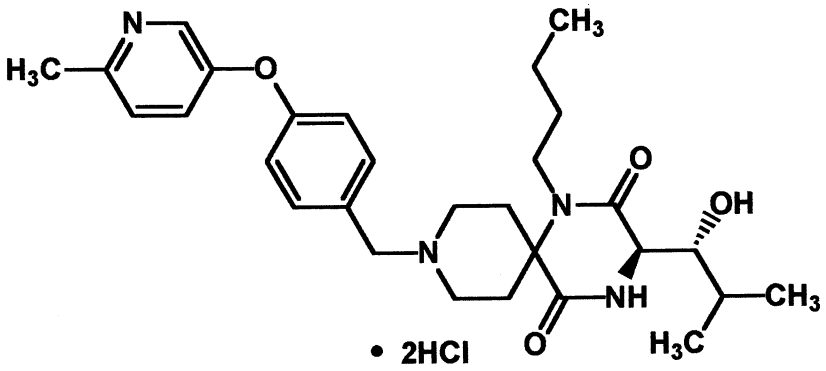
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 90 ）

2.55-2.41 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (8)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.19（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.58 (d, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (9)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

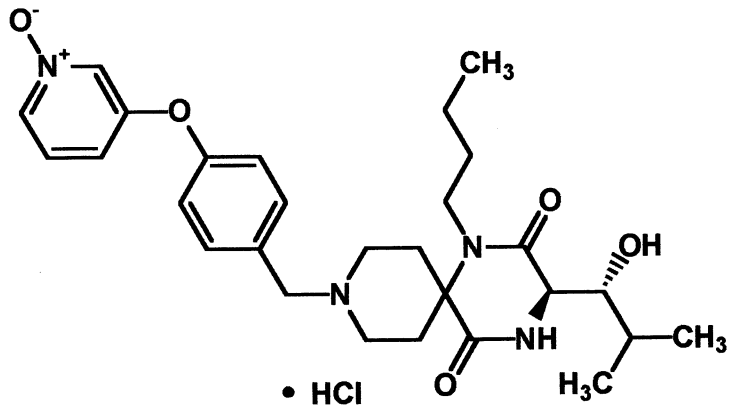
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 91 ）

烷・鹽酸鹽

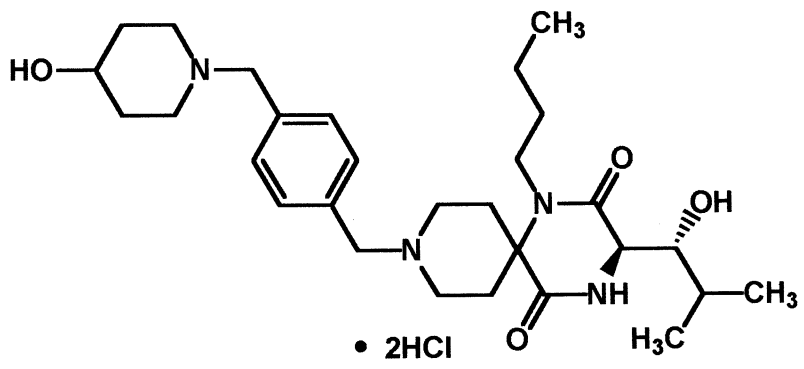


TLC：Rf 0.54（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.56 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.64-2.26 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (10)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基六氫吡啶-1-基甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

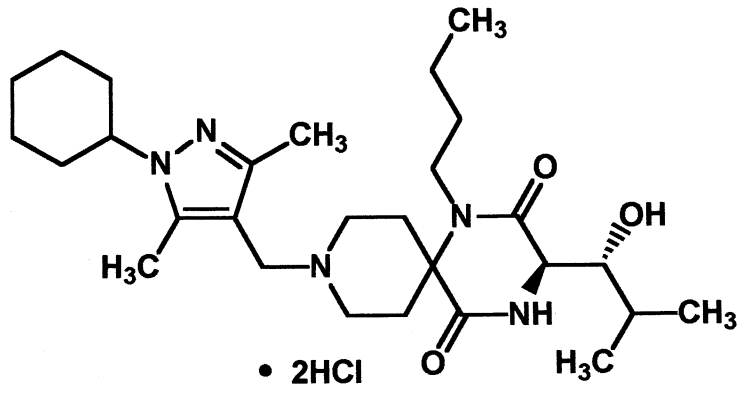
五、發明說明（ 92 ）

TLC：Rf 0.69（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.20-1.58 (m, 8H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 6,9 Hz, 3H)。

實施例 2 (11)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基氧基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.65（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.64-2.42 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18-1.22 (m, 16H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (12)

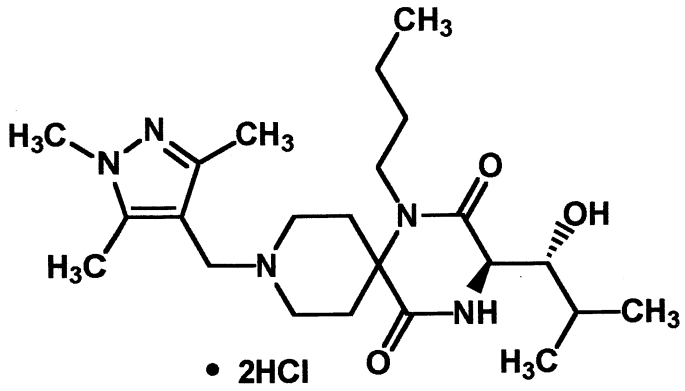
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 93 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (13)

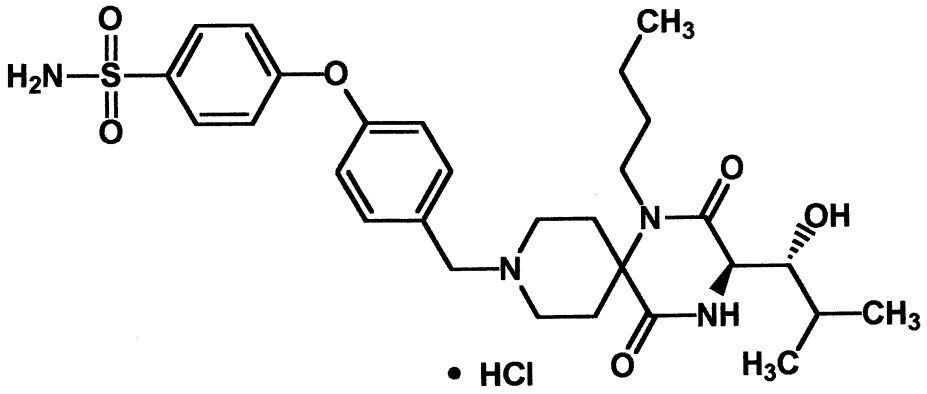
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 94 ）

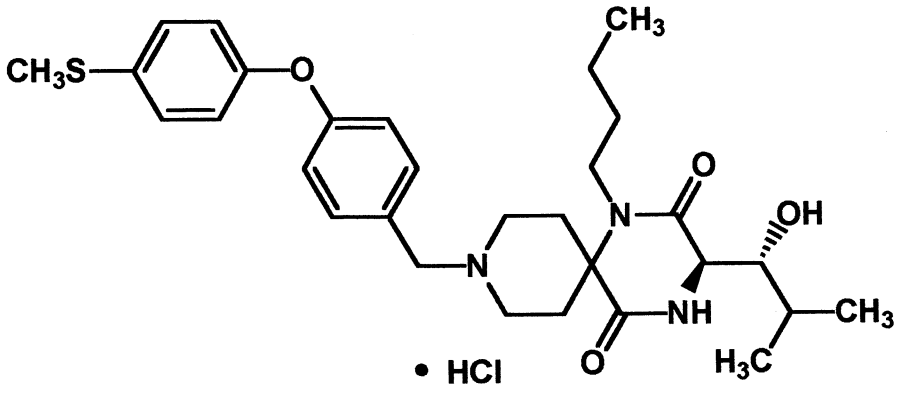


TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.56-1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.54-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (14)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.45（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

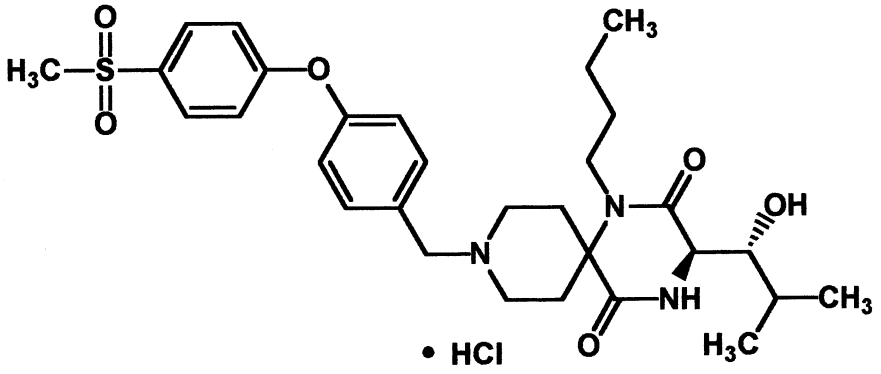
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 95 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.28- 3.10 (m, 2H), 2.52-1.92 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

實施例 2 (15)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.54- 1.94 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

實施例 2 (16)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

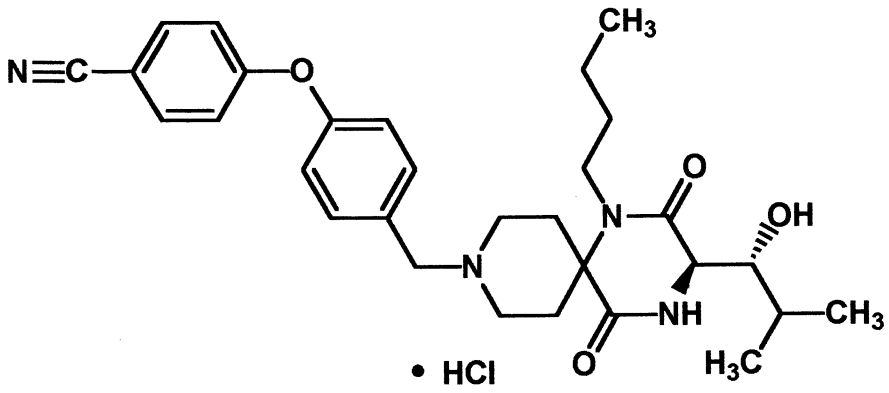
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 96 ）

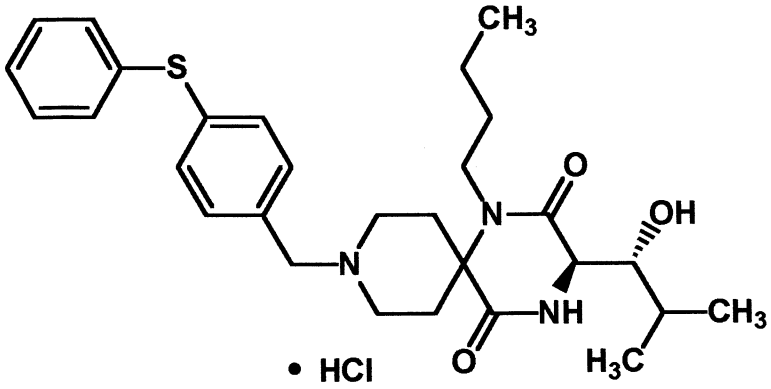


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.28- 3.14 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 9H)。

實施例 2 (17)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯硫基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.50-7.34 (m, 7H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

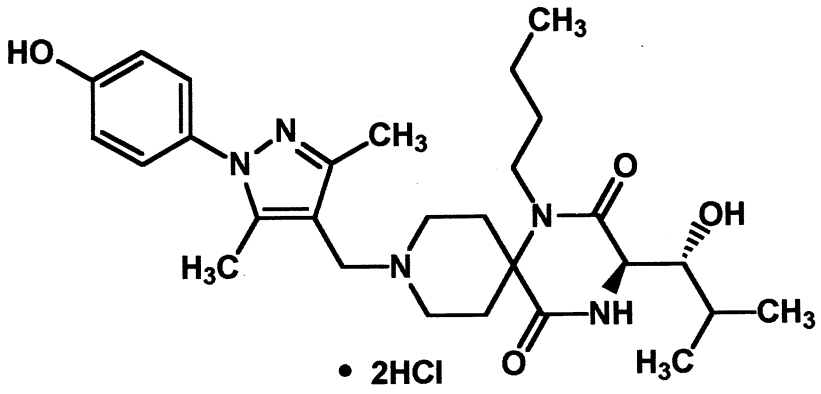
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 97 ）

2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 3H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.50-2.18 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.68 (m , 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.10-0.88 (m, 9H)。

實施例 2 (18)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羥苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.70（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 9H)。

實施例 2 (19)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

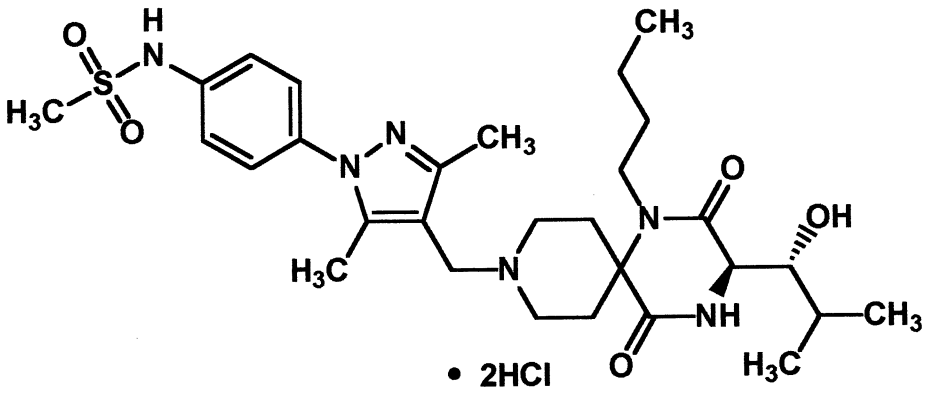
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 98 ）

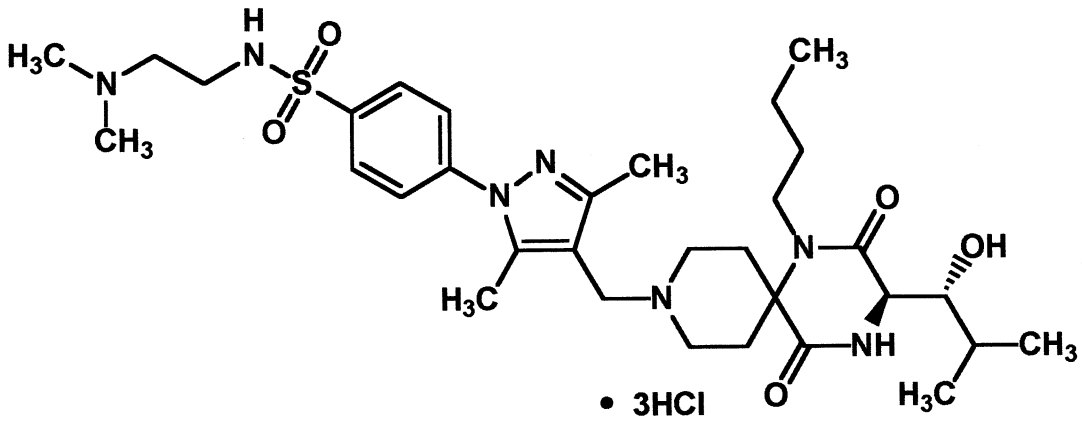


TLC：Rf 0.72（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

實施例 2 (20)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.12（氯仿：甲醇=5：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

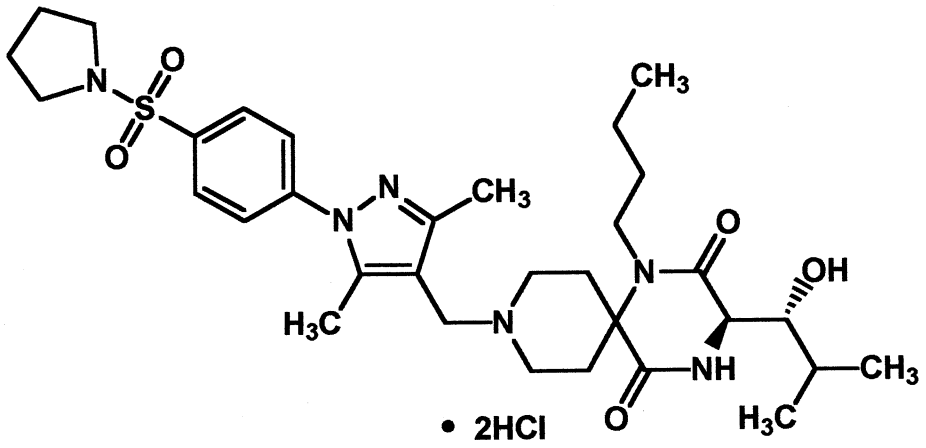
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 99 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.95 (s, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3 H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (21)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.66 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

實施例 2 (22)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

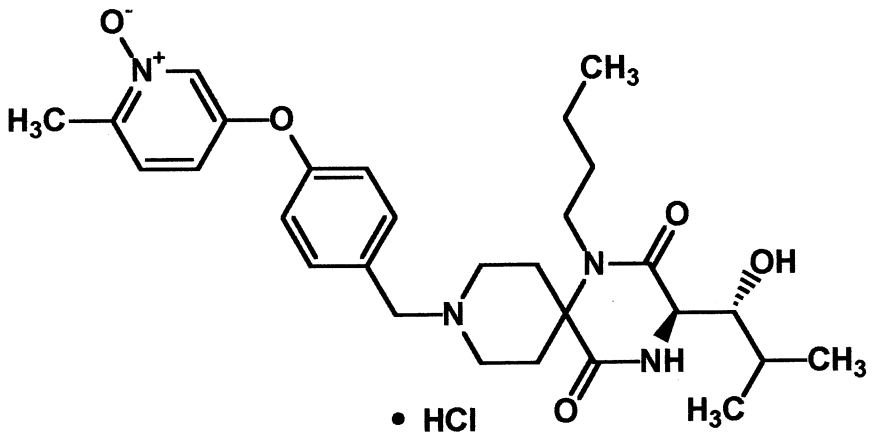
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 100 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.26（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.58 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.66-2.38 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 2 (23)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

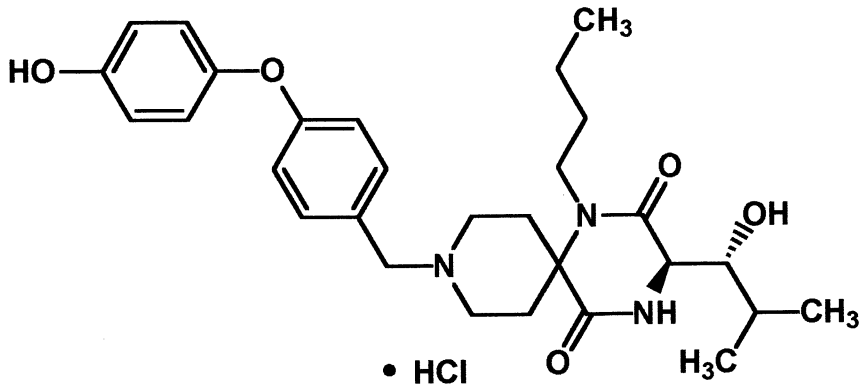
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 101 ）

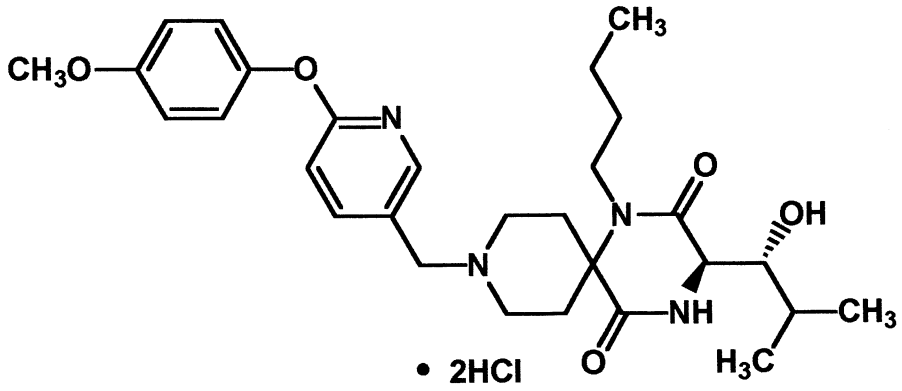


TLC：Rf 0.48（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.23- 3.11 (m, 2H), 2.50-1.97 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 2 (24)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

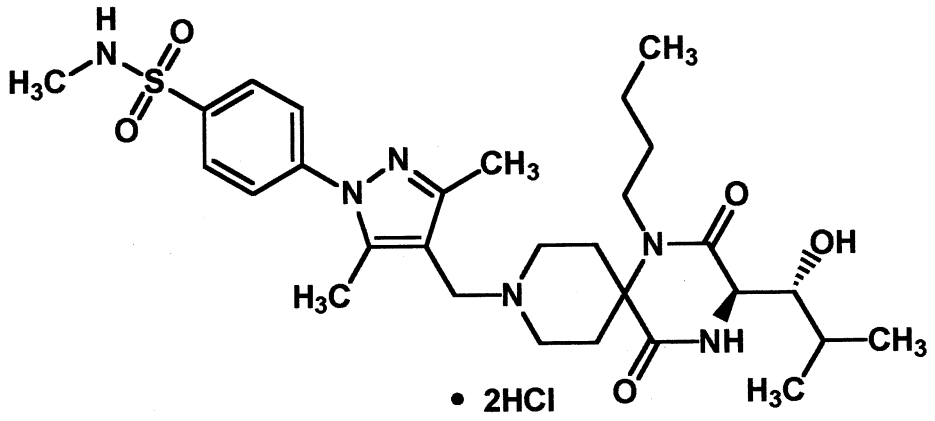
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 102 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.41 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2. 59-2.39 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (25)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.29 (乙酸乙酯：甲醇=4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.59-2.35 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

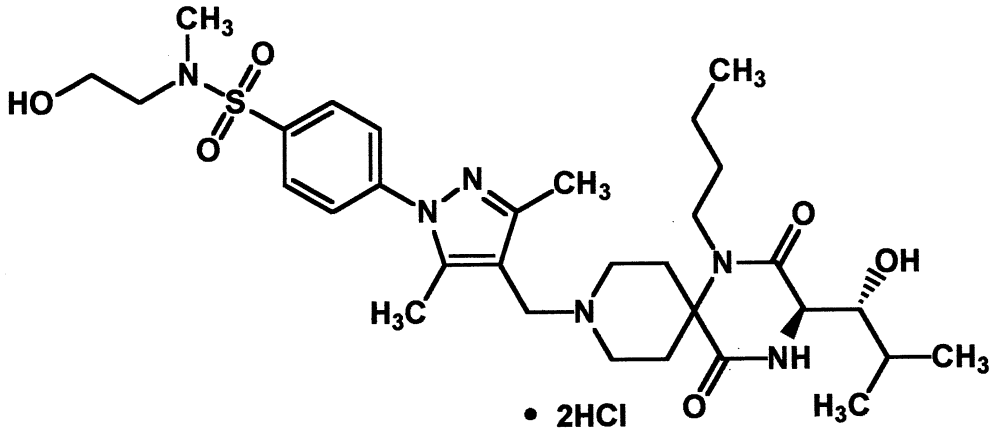
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 103 ）

實施例 2 (26)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.21（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.87 (s, 3H) , 2.58-2.44 (m, 3H),2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 2 (27)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

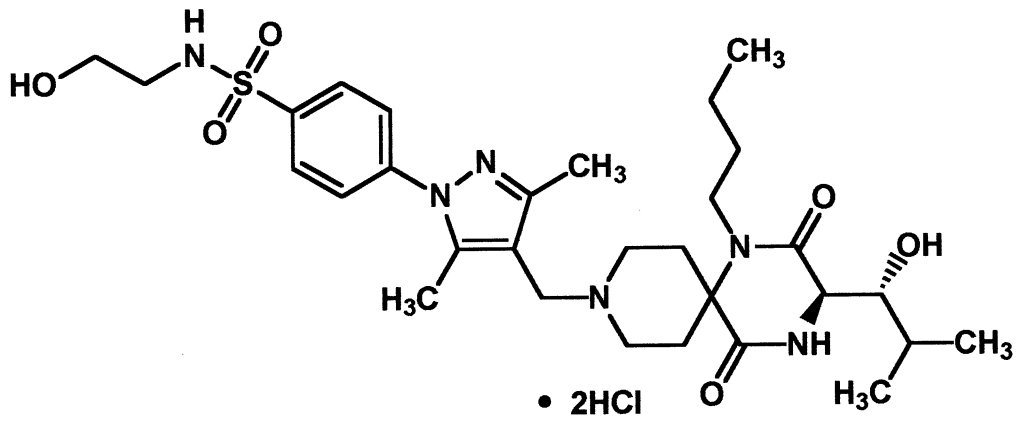
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 104 ）



TLC：Rf 0.20（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59-2.43 (m, 3H),2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 H z, 3 H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (28)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

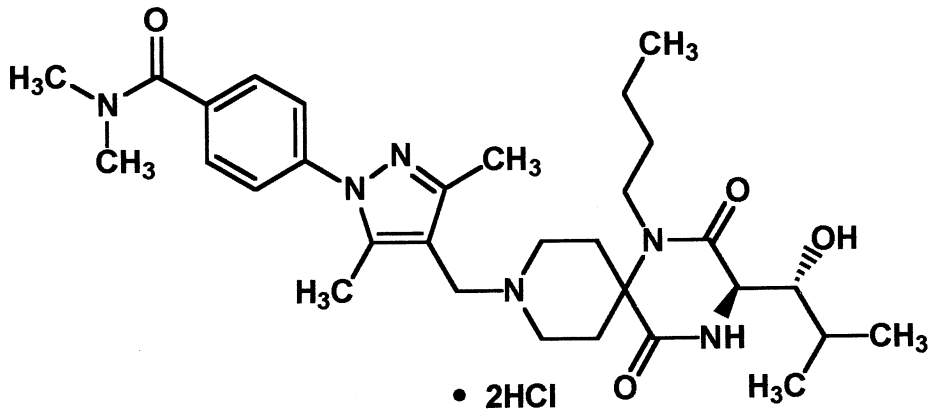
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 105 ）



TLC：Rf 0.35（乙酸乙酯：甲醇=2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7 .0 Hz , 3H)。

實施例 2 (29)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

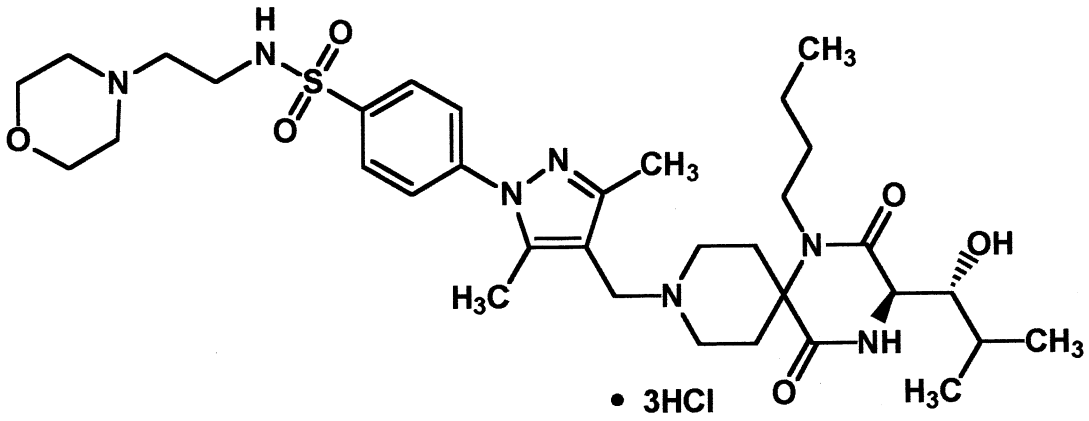
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 106 ）

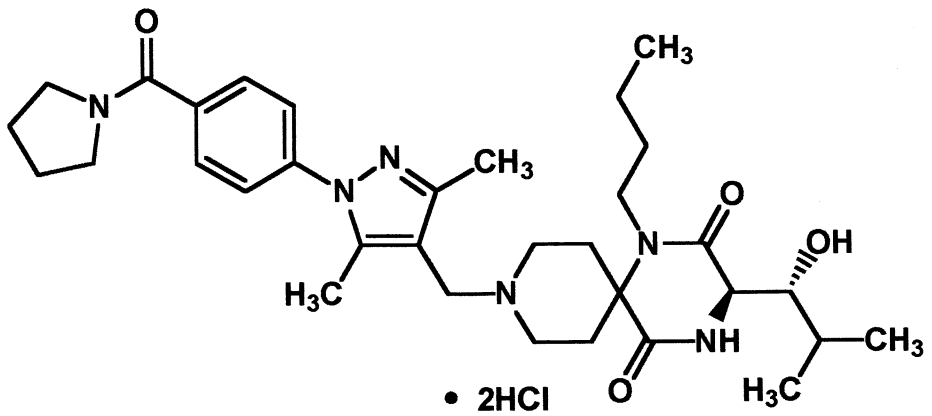


TLC：Rf 0.33（乙酸乙酯：甲醇=2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 3H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 5H), 3.37-3.19 (m, 8H), 2.59-2.37 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 2 (30)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

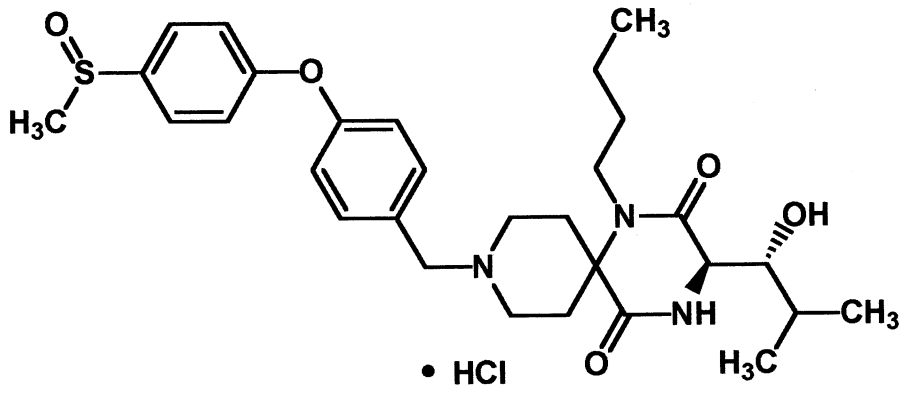
五、發明說明（ 107 ）

TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.53-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (31)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.39（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.25- 3.14 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

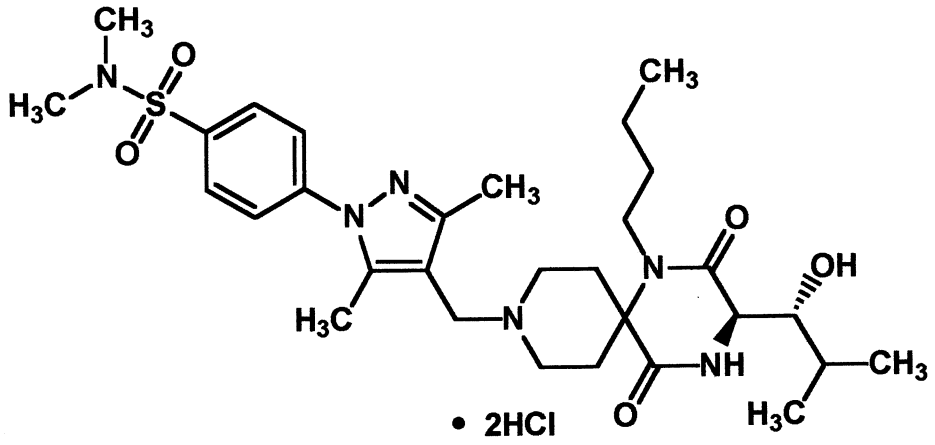
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 108 ）

1.70 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 3H), 1.04-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (32)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.31（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51-1.26 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 9H)。

實施例 2 (33)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

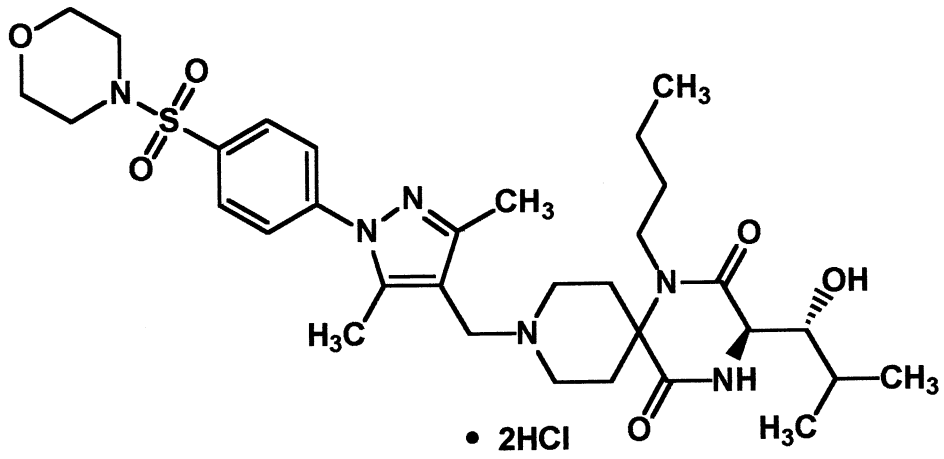
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 109 ）

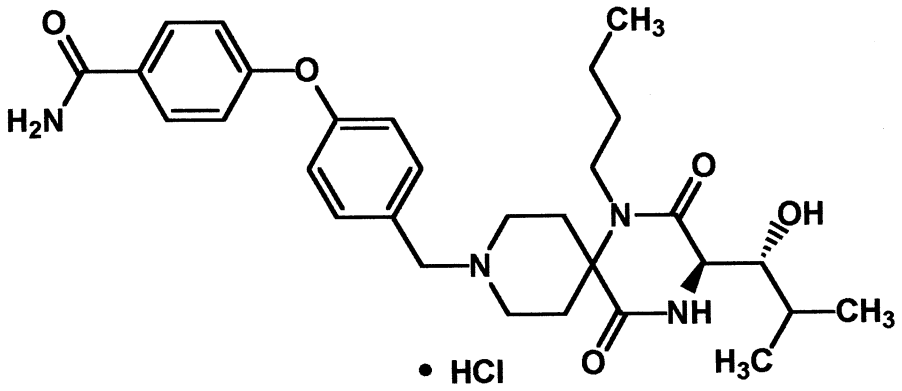


TLC：Rf 0.25（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (34)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.22（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

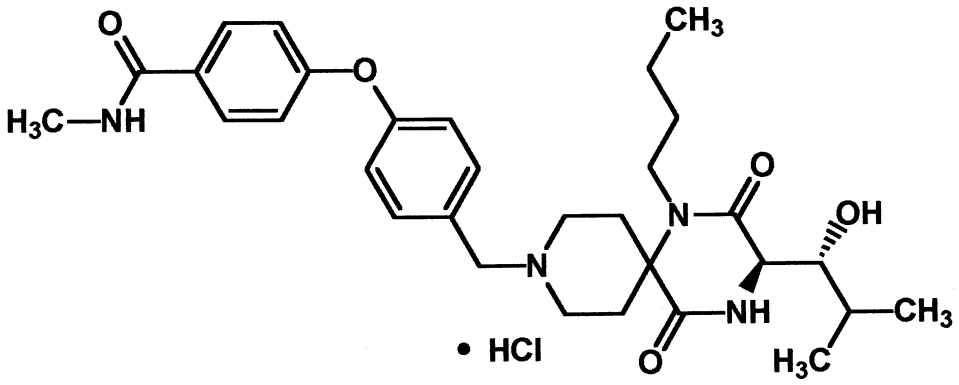
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 110 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.60-2.26 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.54-1.22 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (35)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.24 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

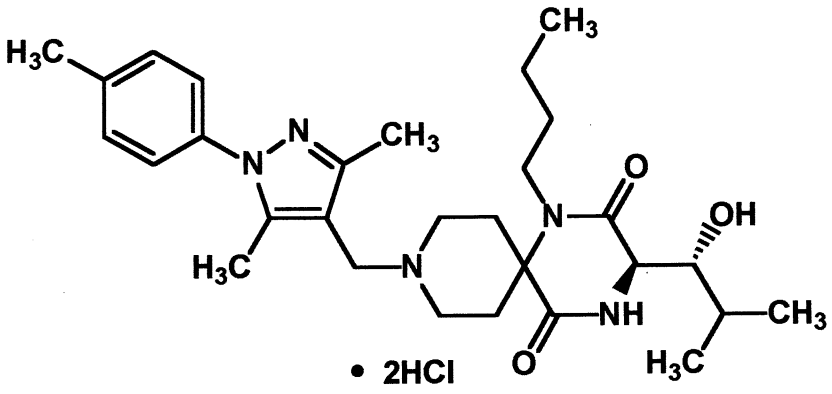
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 111 ）

3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (36)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.46 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.41 (s, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (37)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

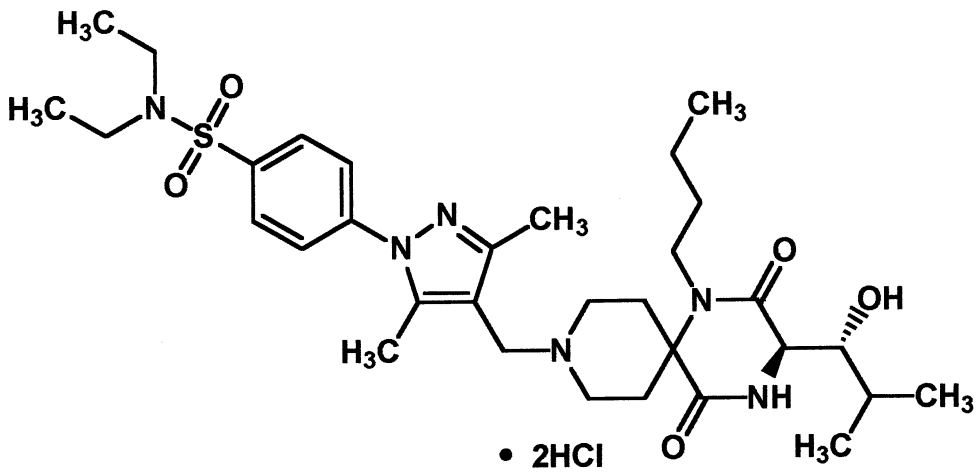
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 112 ）



TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.54-2.13 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52-1.33 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t,J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 2 (38)

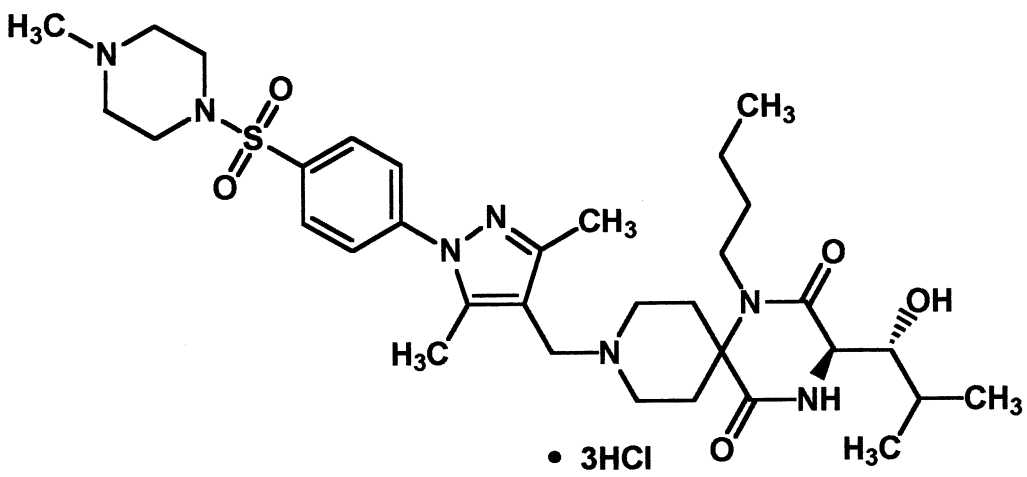
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡咔-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 113 ）

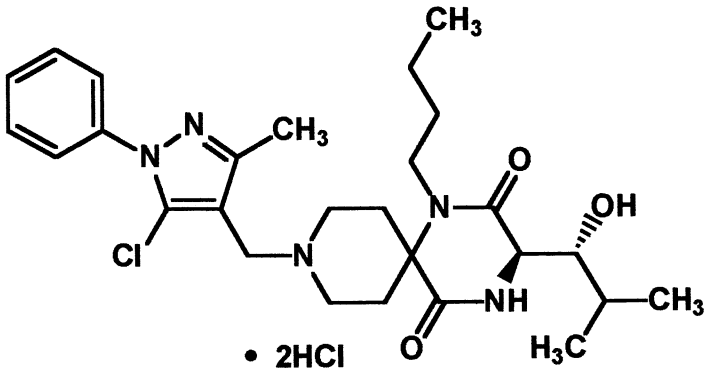


TLC：Rf 0.22（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 5H), 3.34-3.18 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.68-2.36 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (39)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

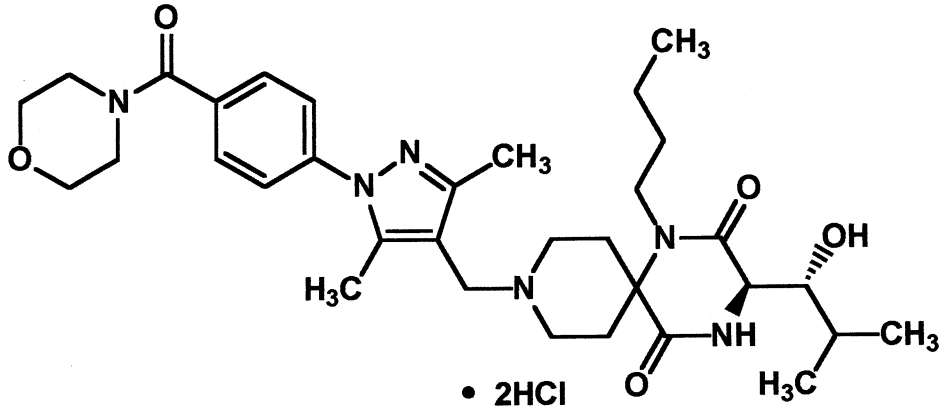
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 114 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.63-7.48 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.52-1.11 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 9H)。

實施例 2 (40)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.39 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.66-7.57 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.88-3.39 (m, 12H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.65-2.27 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54-1.27 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (41)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

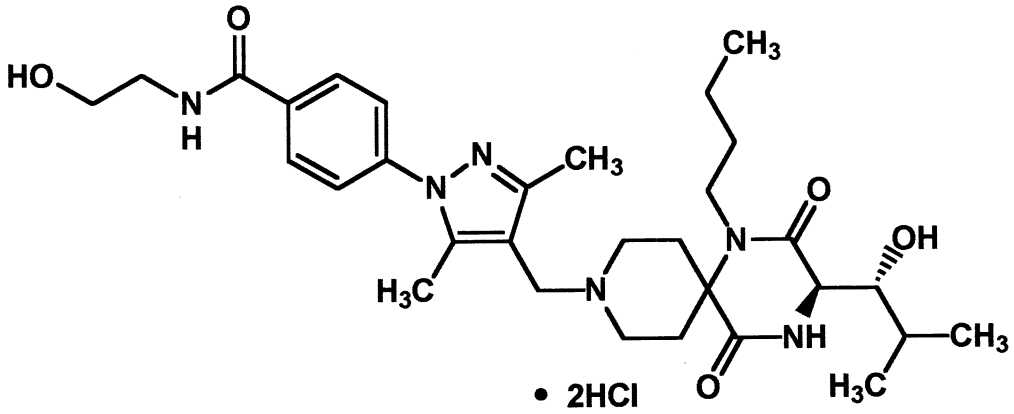
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 115 ）

(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22-1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (42)

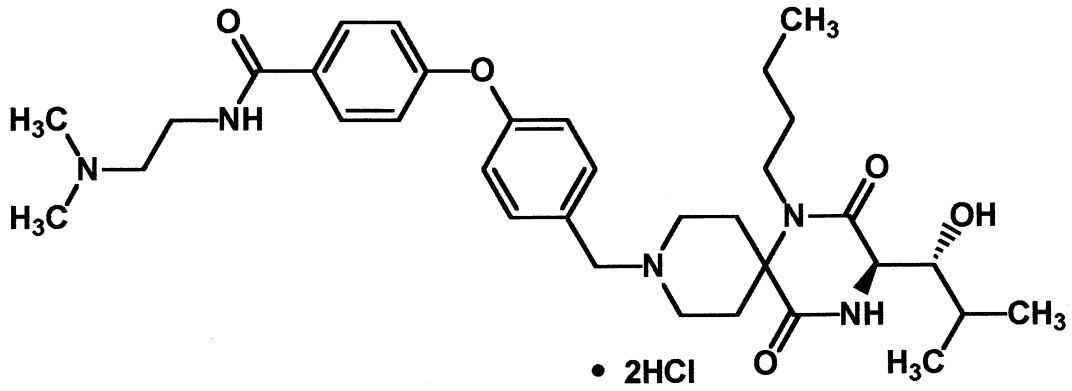
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 116 ）

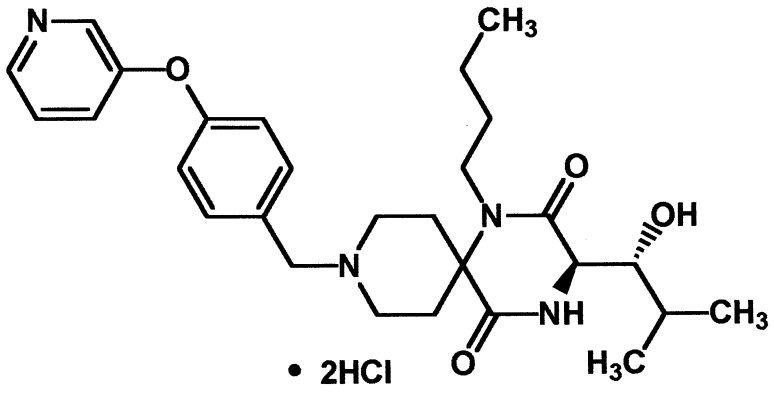


TLC：Rf 0.19（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26-3. 18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (43)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.31（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

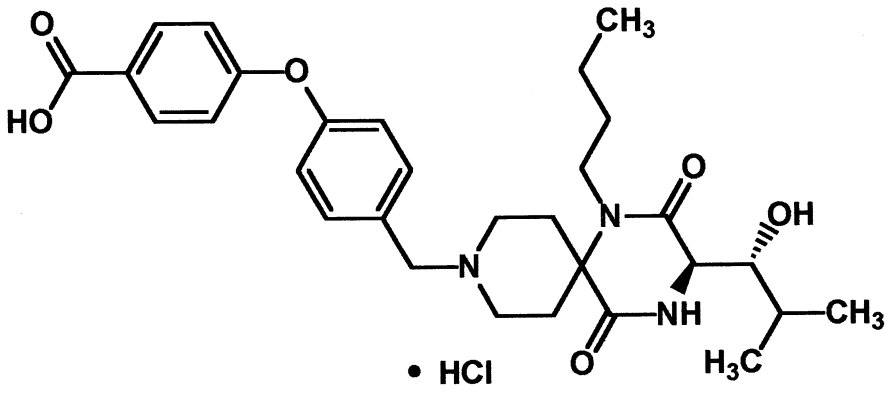
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 117 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.74 (m, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.26-1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

實施例 2 (44)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42 (氯仿：甲醇=5：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.24- 3.08 (m, 2H), 2.56-1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H)。

實施例 2 (45)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

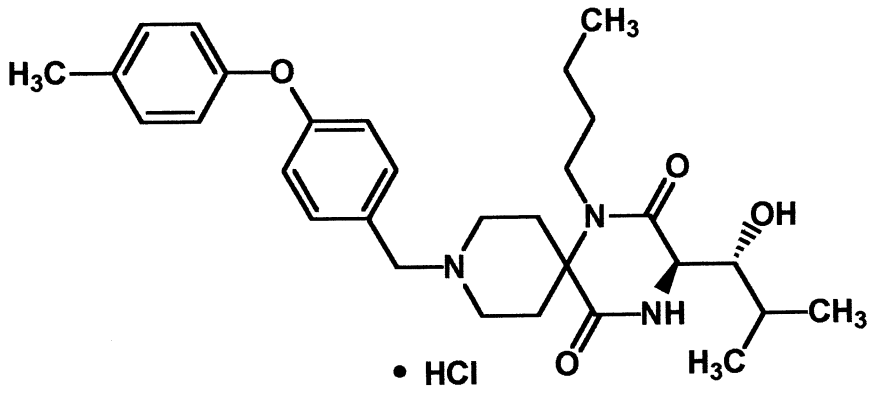
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 118 ）

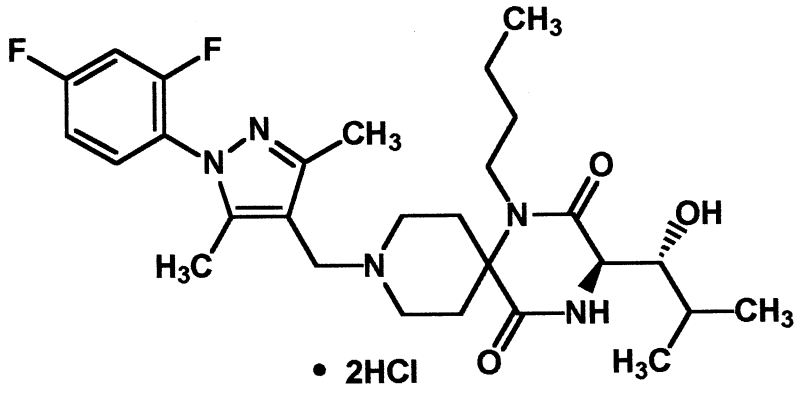


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.26- 3.08 (m, 2H), 2.52-1.82 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

實施例 2 (46)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.63（氯仿：甲醇=5：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

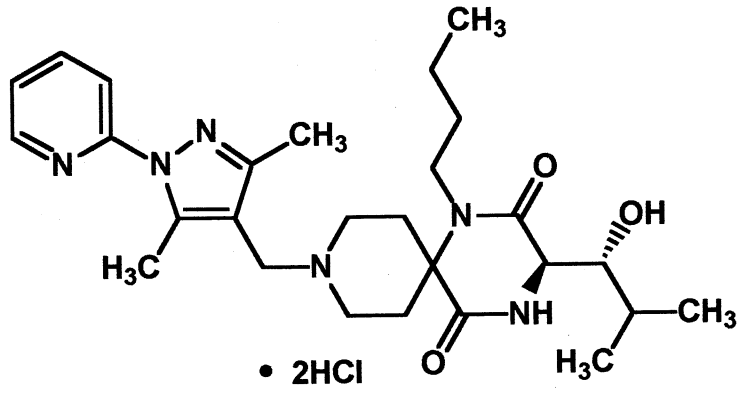
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 119 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.56 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.62-1.84 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.54-1.28 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (47)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.52 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.54-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

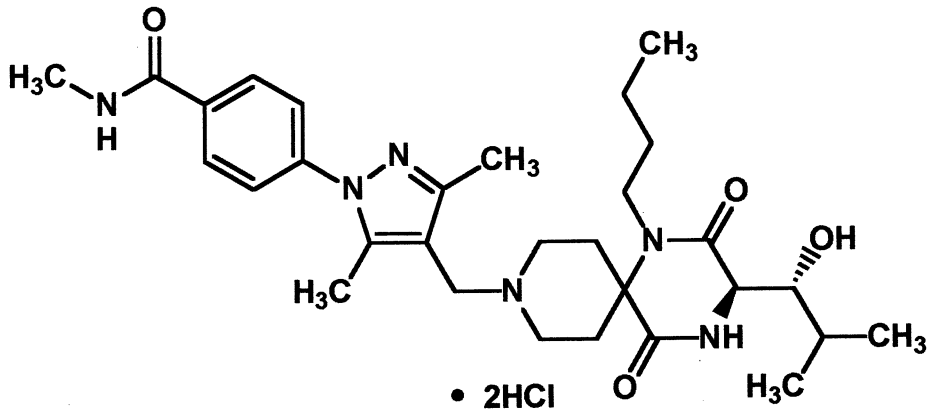
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 120 ）

實施例 2 (48)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.18（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 9H)。

實施例 2 (49)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-環己氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

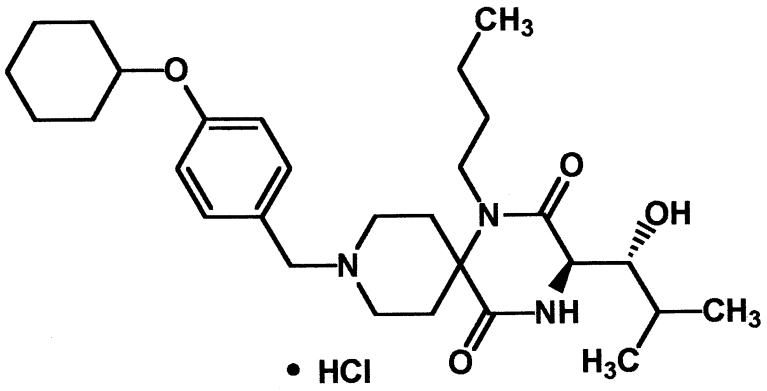
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 121 ）

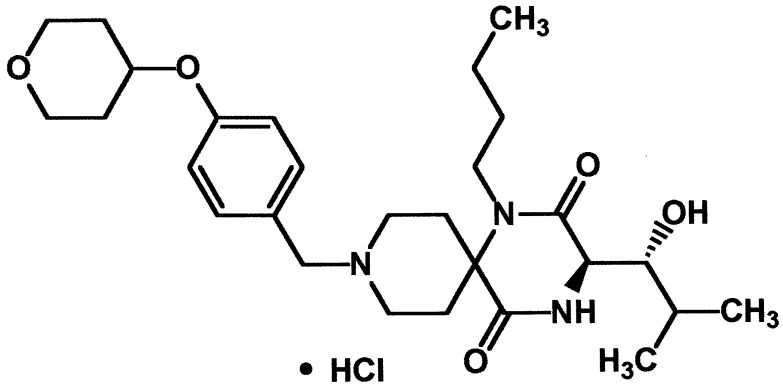


TLC：Rf 0.44（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.54-1.26 (m, 19H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (50)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

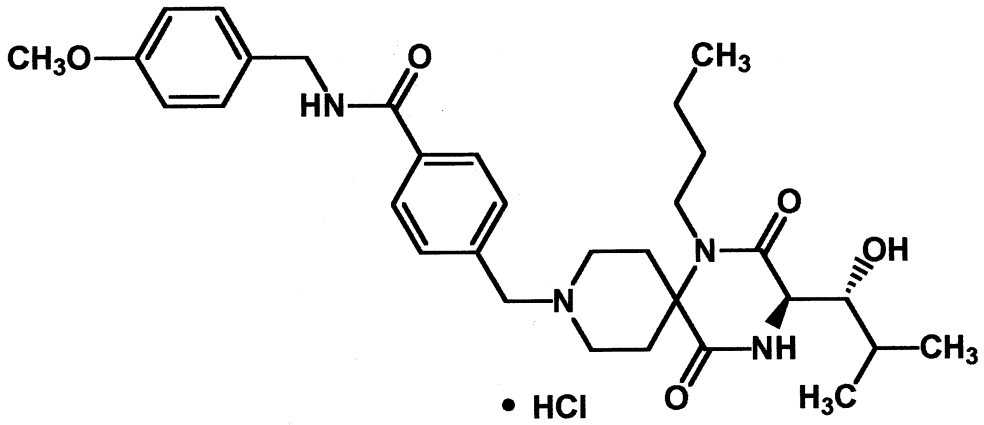
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 122 ）

Hz, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.86 (m, 3H), 3.80-3.36 (m, 6H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.52-1.90 (m, 7H), 1.80-1.58 (m, 3H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (51)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.37（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (52)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

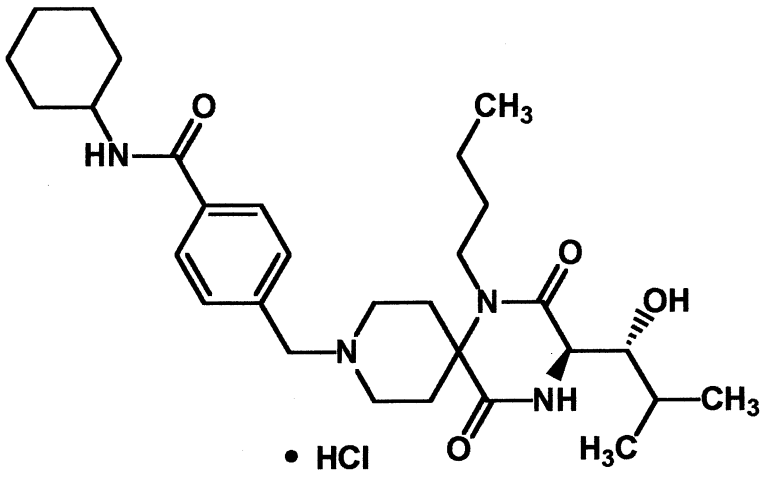
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 123 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.44（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.53-2.4 0 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.06-1.67 (m, 8H), 1.50-1.33 (m, 7H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (53)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

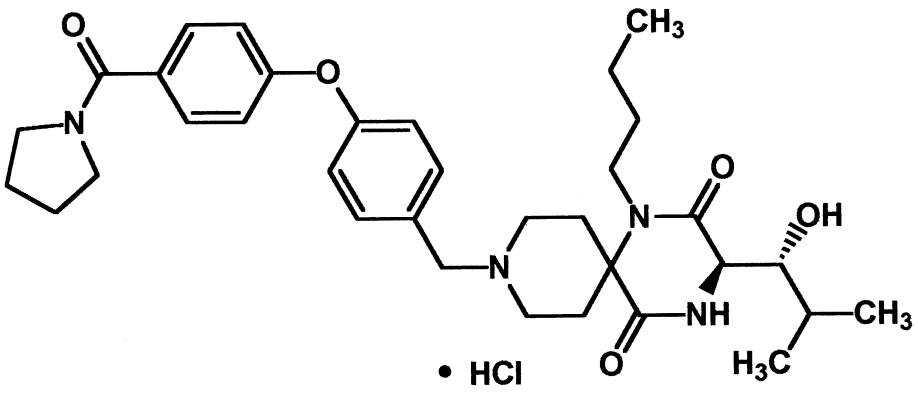
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 124 ）

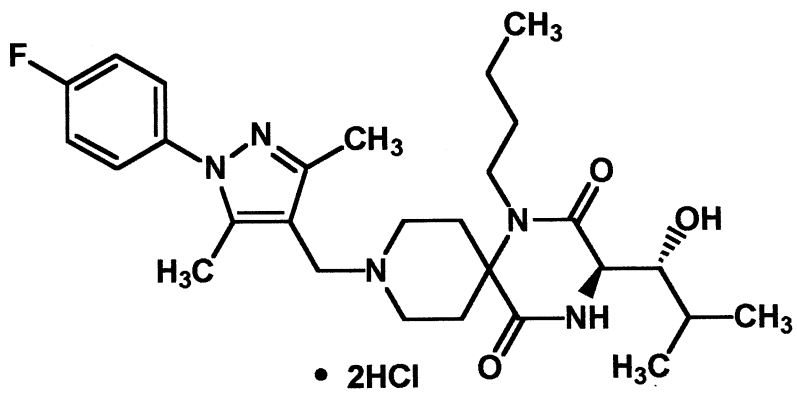


TLC：Rf 0.34（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.61-7.57 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 7H), 3.24(m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.56-2.29 (m, 3H), 2.15-1.89 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (54)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

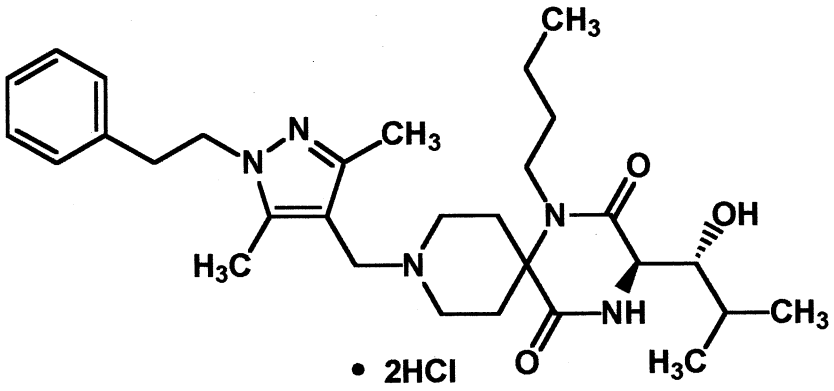
五、發明說明（ 125 ）

TLC：Rf 0.37（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.68-2.42 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J - 7.2 Hz, 3H)。

實施例 2 (55)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-苯乙基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.13（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.32-7.20 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76-2.38 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

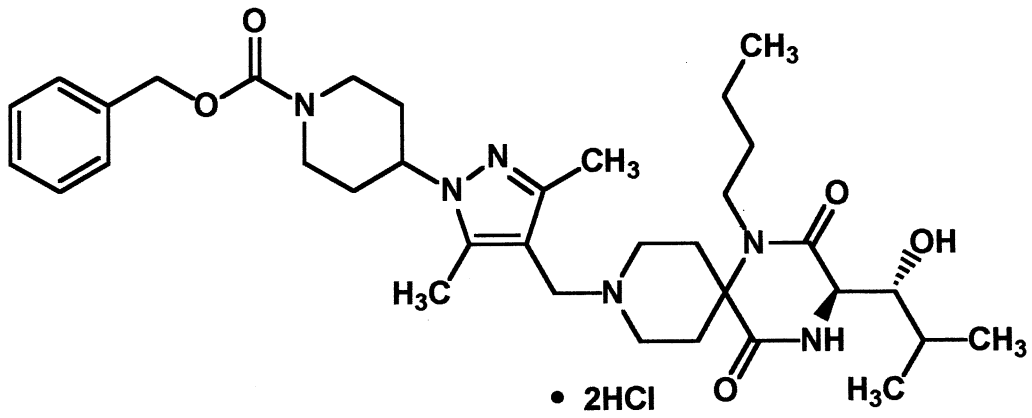
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 126 ）

1.56-1.34 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 2 (56)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.13 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.44-7.24 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82-3.42 (m, 5H), 3.30-2.88 (m, 3H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20-1.84 (m, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (57)

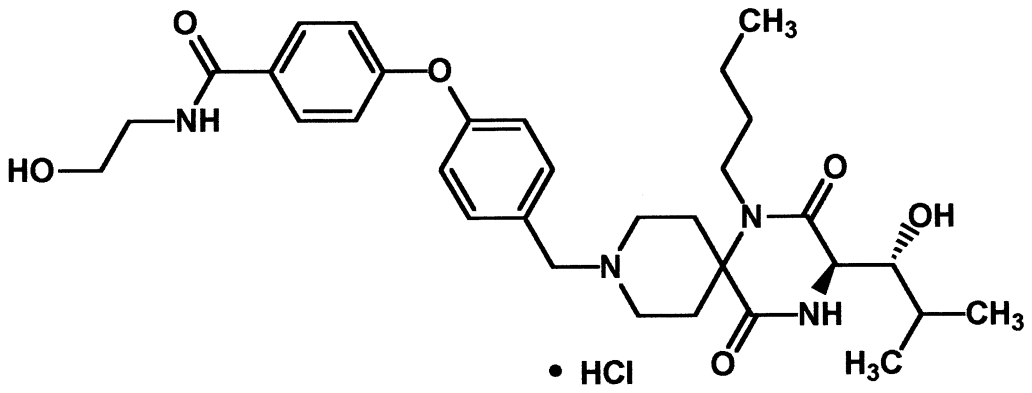
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 127 ）



TLC：Rf 0.47（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.22-1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (58)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

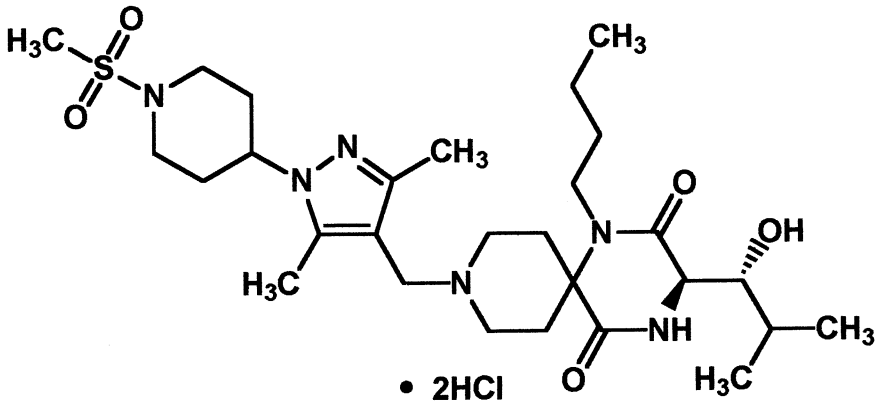
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 128 ）

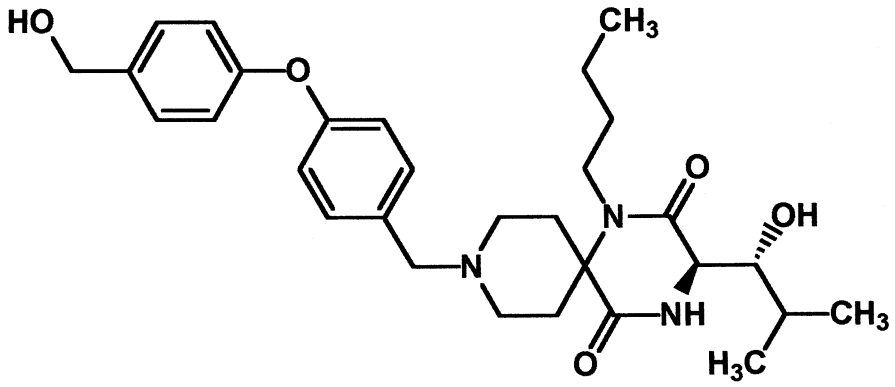


TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.44 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.64 (m, 4H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.64-1.90 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 2 (59)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥甲苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



TLC：Rf 0.32（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

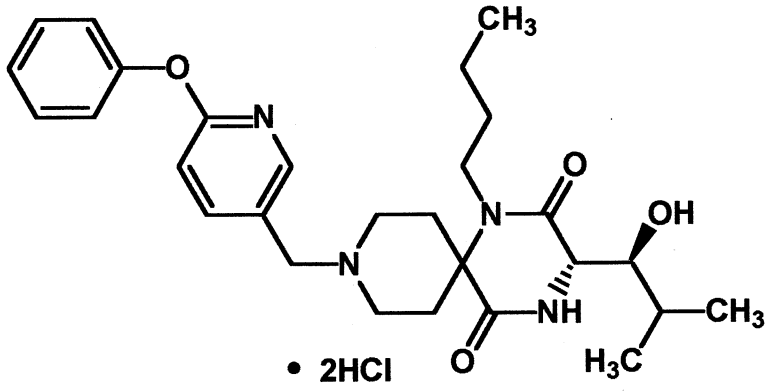
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 129 ）

Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 6H), 2.31-1.83 (m, 5H), 1.64 (m, 1H), 1.55-1.23 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 3

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-(苯氧吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



參考例3製造之化合物以參考例3(8)製造之化合物取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物(110mg)。

TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.15(m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.99 (d,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 130 ）

J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；

比旋光度：[α]$_D$ -10.1 (c 1.04，甲醇，25℃)。

HPLC 條件

使用之管柱：CHIRALCEL OJ-R，0.46× 15cm，DAICEL，OJROCD-JB026；

使用之流速：0.7ml/min；

使用之溶媒

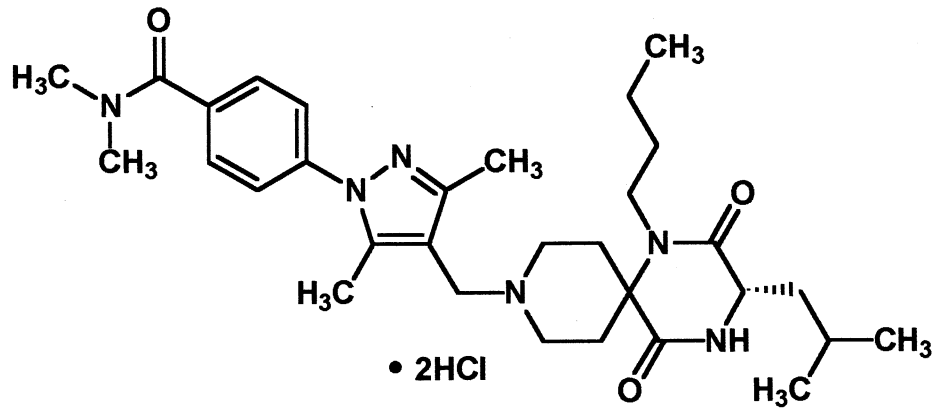
A 液：0.1M 磷酸二氫鉀水溶液，B 液：乙腈(A：B=76：24)

使用之 UV：225nm；

保持時間：8.65min。

實施例 4

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



參考例 3 製造之化合物以參考例 3(1)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以[4-(4-甲醯基-3,5-二甲基吡唑基)苯基]-N,N-二甲基羧醯胺取代，並進行與實施例 2 同樣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 131 ）

之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.62（氯仿：甲醇=5：1）；

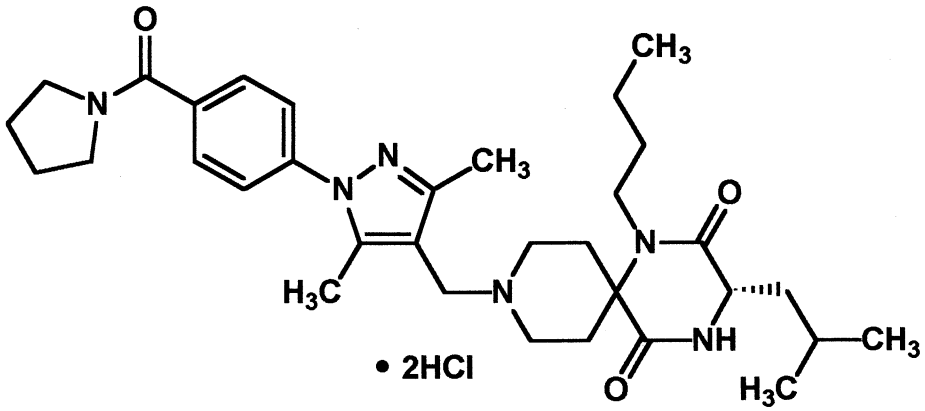
NMR（CD_3OD）：δ 7.65-7.52 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.72 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.10 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (1)至 4 (43)

[4-(4-甲醯基-3,5-二甲基吡唑基)苯基]-N,N-二甲基羧醯胺以相當之醛衍生物取代，進行與實施例 4 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物

實施例 4 (1)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.56（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

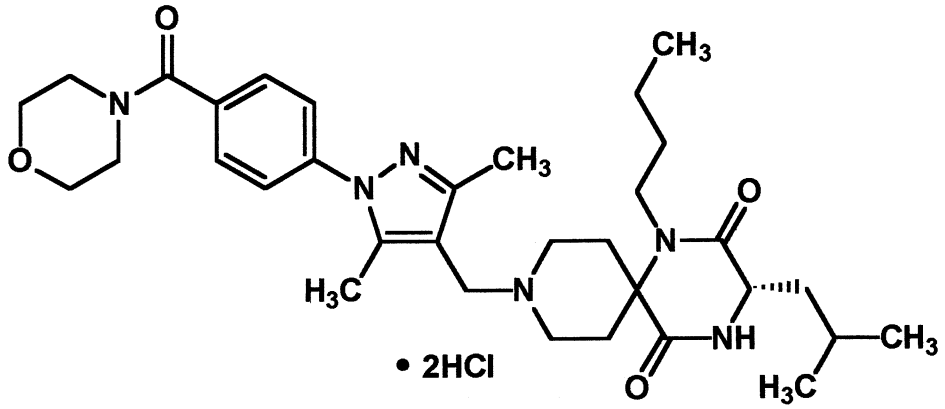
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 132 ）

Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 8H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.12 (m, 2H), 2.06-1.26 (m, 11H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (2)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.57（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.36 (m, 14H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (3)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

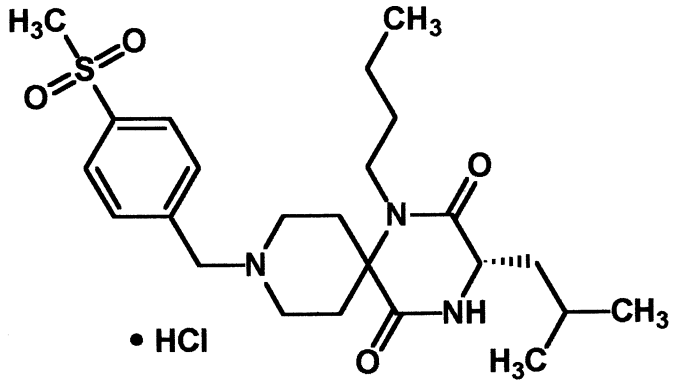
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 133 ）

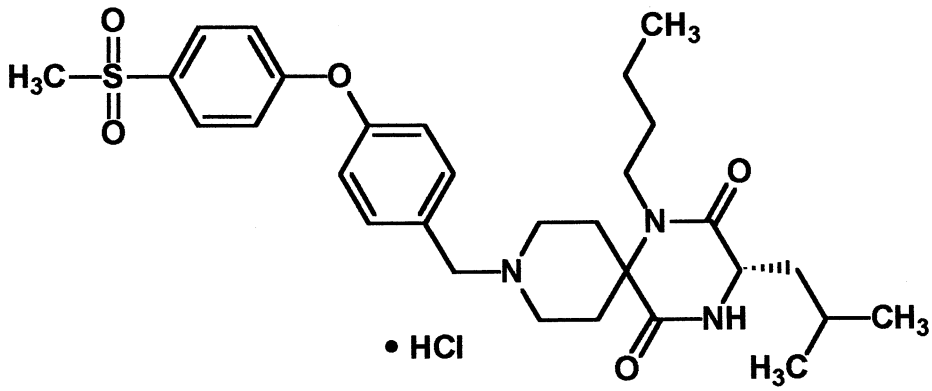


TLC：Rf 0.49（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (4)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.45（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

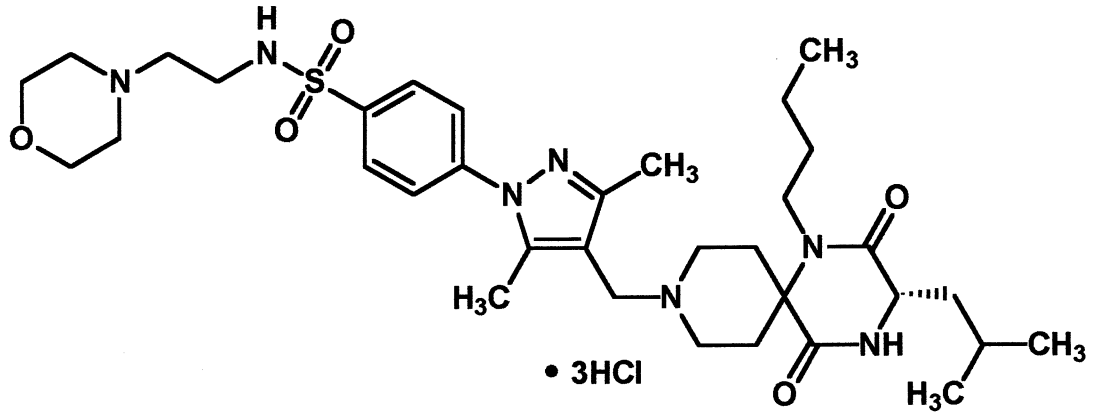
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 134 ）

4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (5)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.60（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16-3.98 (m, 3H), 3.94-3.76 (m, 4H), 3.64-3.40 (m, 6H), 3.38-3.18 (m, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.12 (m, 2H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (6)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

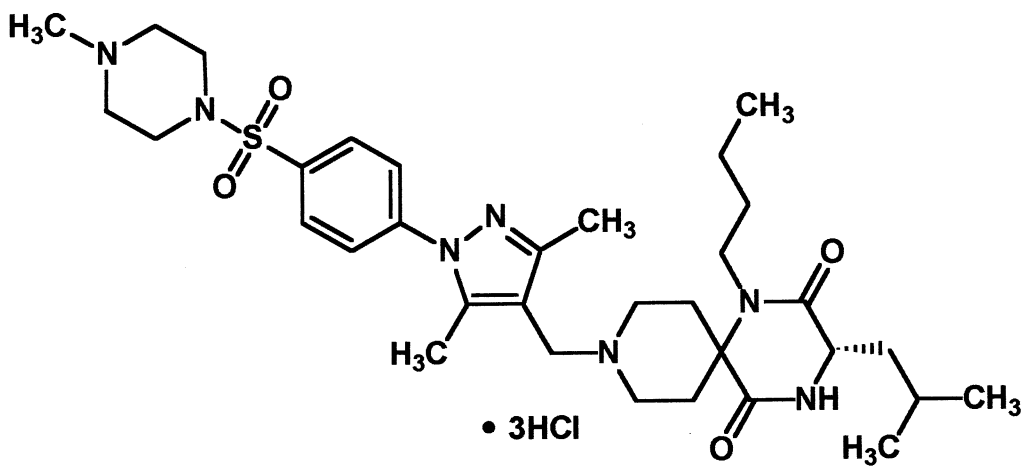
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 135 ）

1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

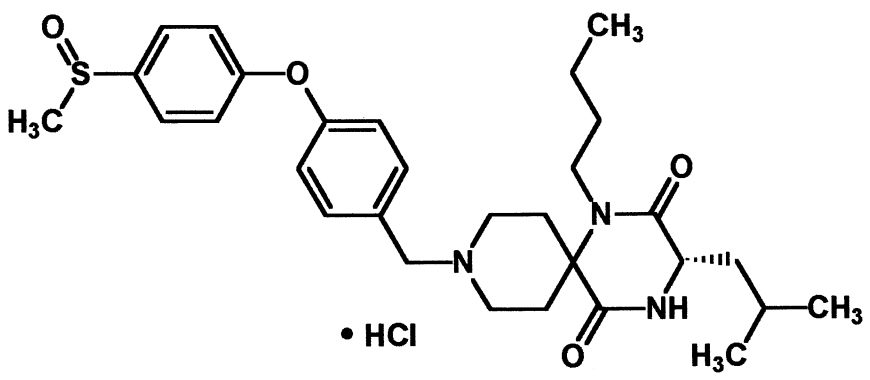


TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.03-3.76 (m, 4H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (7)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

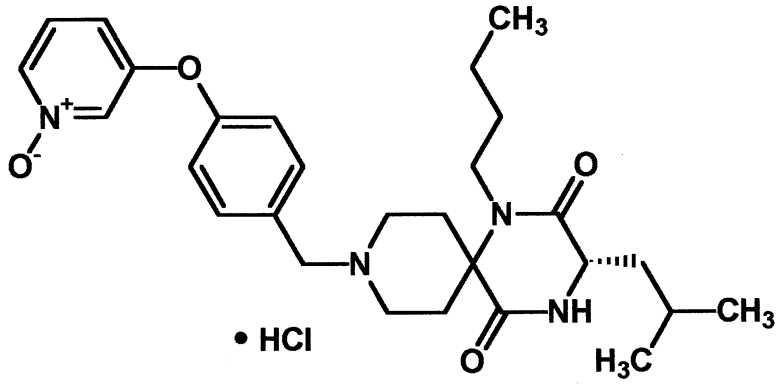
五、發明說明（ 136 ）

TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (8)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.66 (s, 1H), 8.53-8.52 (m,1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (9)

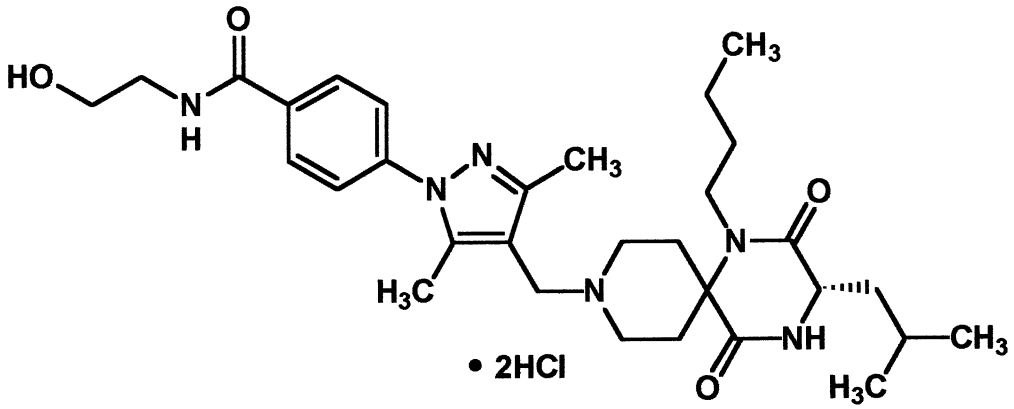
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 137 ）

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (10)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

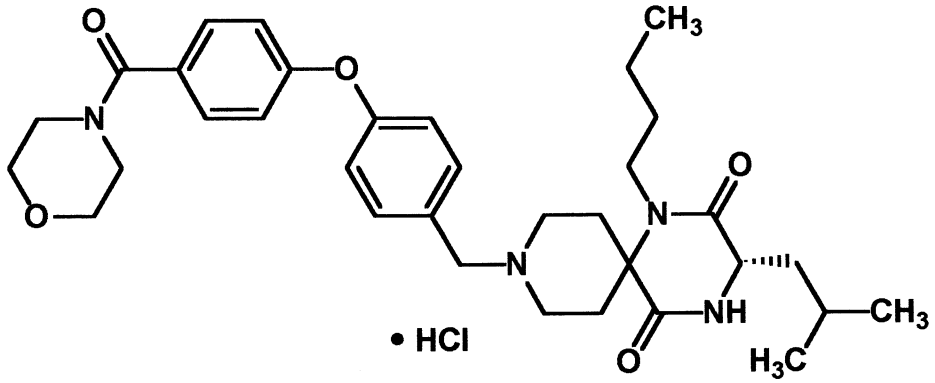
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 138 ）

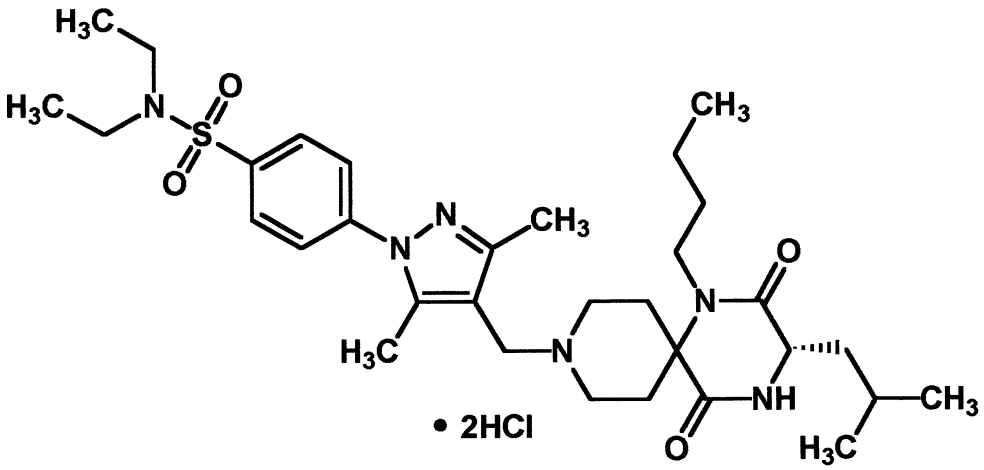


TLC：Rf 0.55（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.36 (m, 14H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (11)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

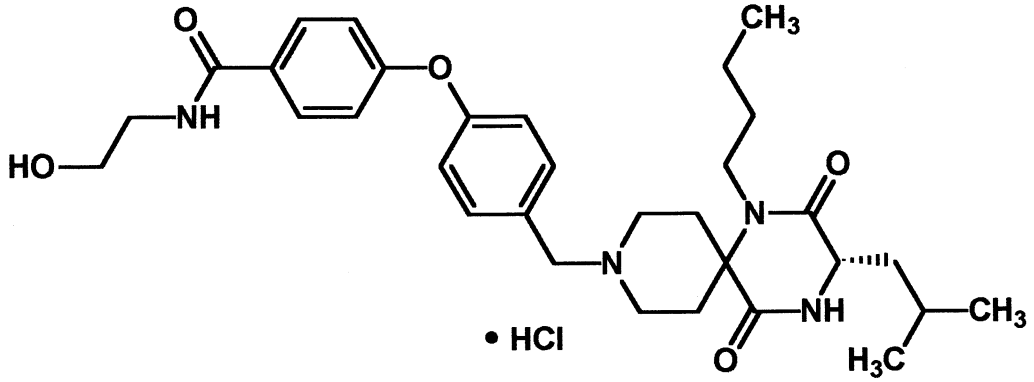
五、發明說明（ 139 ）

TLC：Rf 0.66（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 4H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 1.20-1.08 (m,6H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (12)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3 .56-3.36 (m, 4H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.88-1.16 (m, 7H), 1.02-0.88 (m, 9H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

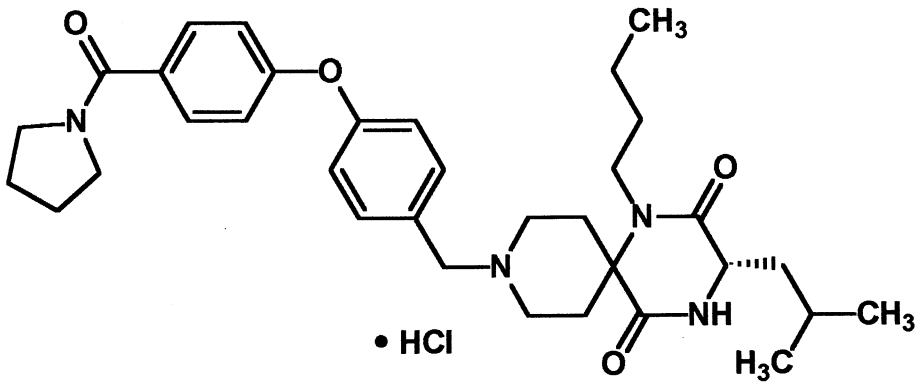
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 140 ）

實施例 4 (13)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.22（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.64-3.36 (m, 8H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.04-1.26 (m, 11H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (14)

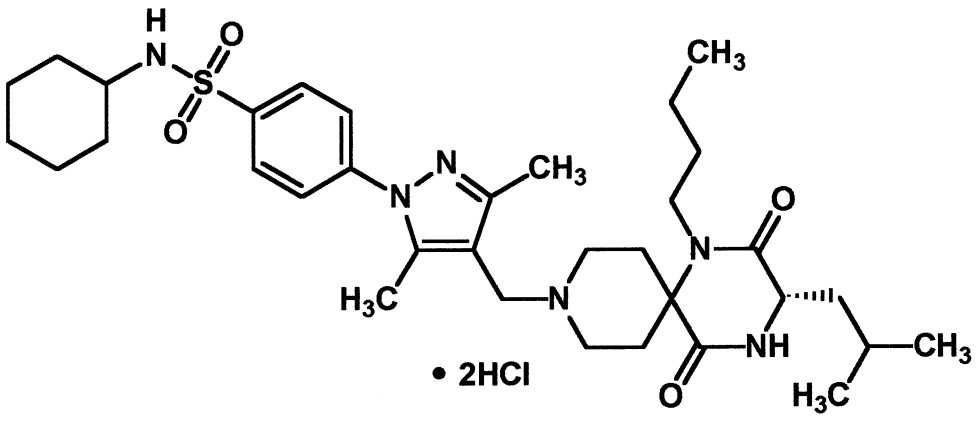
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 141 ）

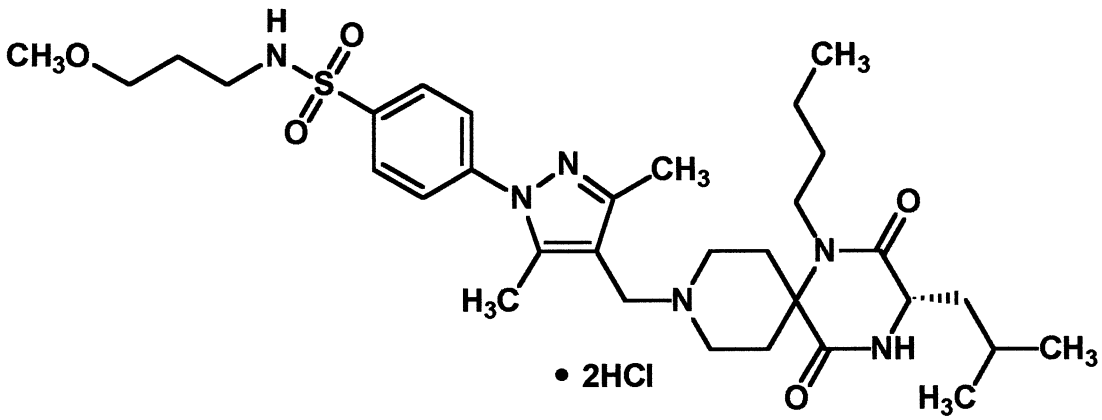


TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.08 (m, 2H), 1.82-1.06 (m, 25H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 4 (15)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧基丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

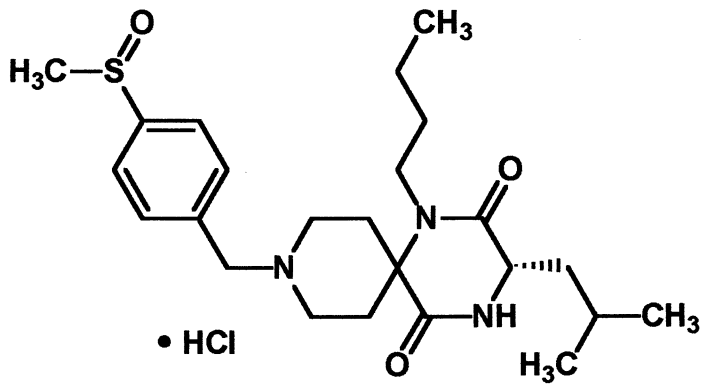
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 142 ）

Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2 .98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 9H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (16)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基亞磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.13（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (17)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

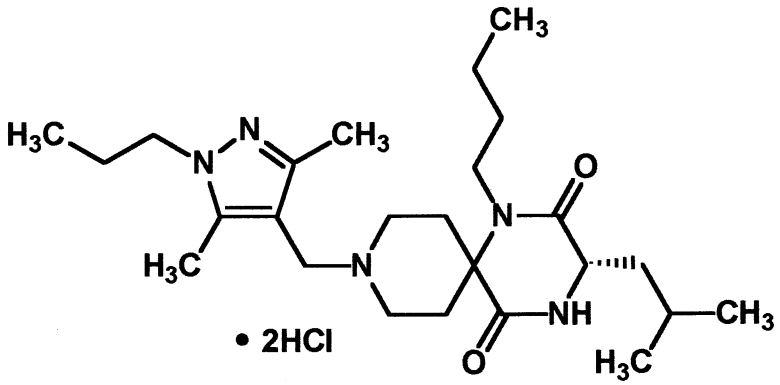
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 143 ）

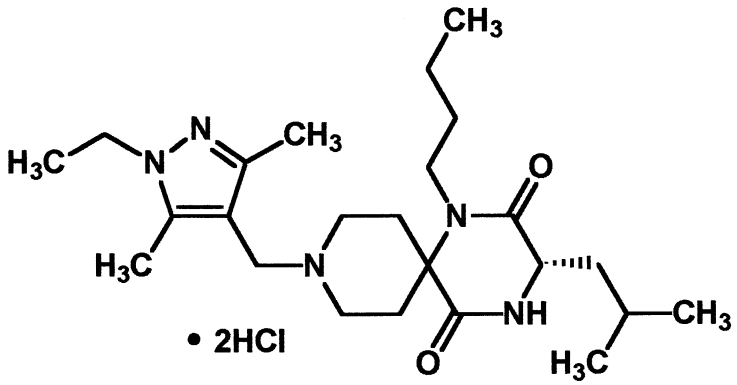


TLC：Rf 0.58（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.26 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.92-1.24 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (18)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.58（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.34-4.24 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.74-2.60

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

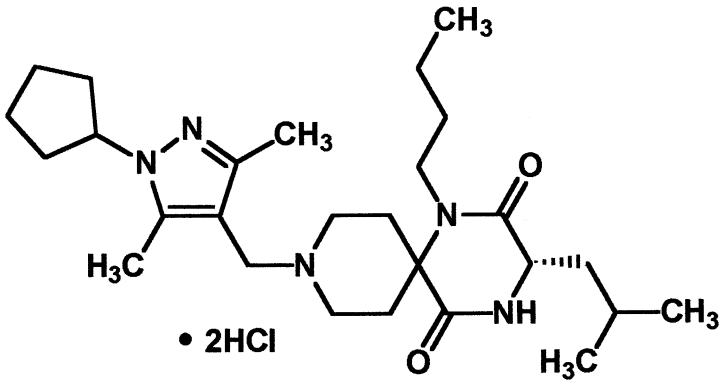
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 144 ）

(m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 10H), 1.02-0.86 (m, 9H)。

實施例 4 (19)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 5.00-4.82 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.04 (m, 4H), 2.04-1.26 (m, 13H), 0.98-0. 84 (m, 9H)。

實施例 4 (20)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

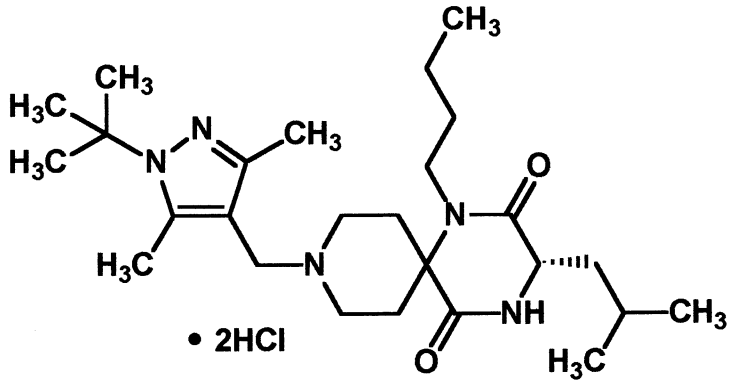
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 145 ）

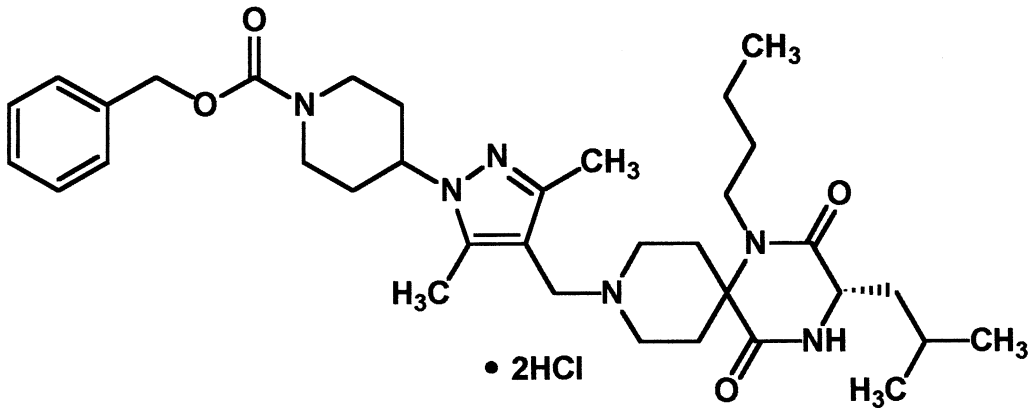


TLC：Rf 0.15（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.23 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.88-1.26 (m, 7H), 1.67 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (21)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.17（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.42-7.26 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.48-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

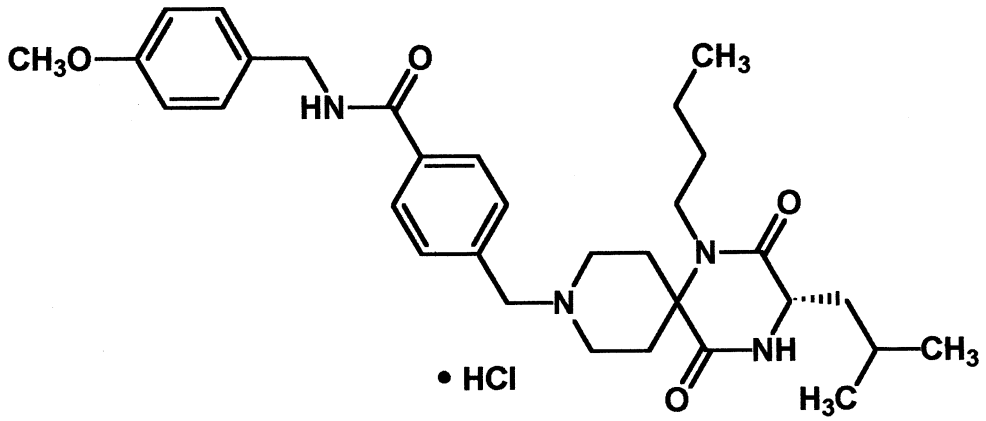
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 146 ）

4.22 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.50-1.28 (m, 15H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (22)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((4-(甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.35 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.87-1.28 (m, 7H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (23)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧丙胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

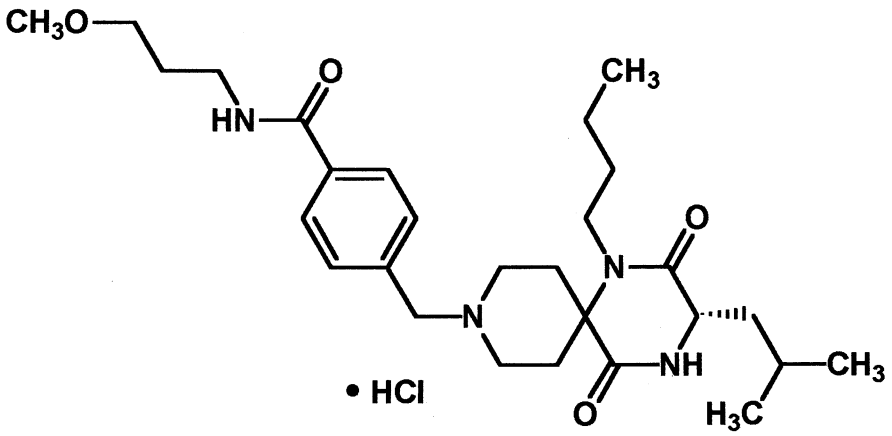
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 147 ）

羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

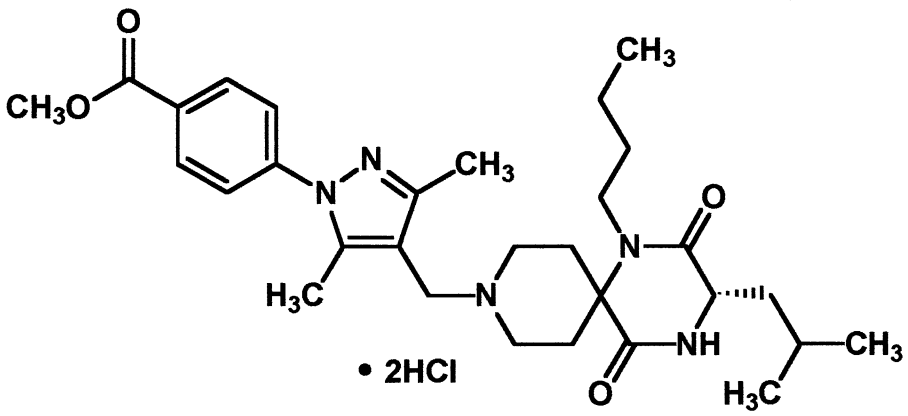


TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.53-3.35 (m, 8H), 3.34 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.92-1.28 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (24)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.29（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

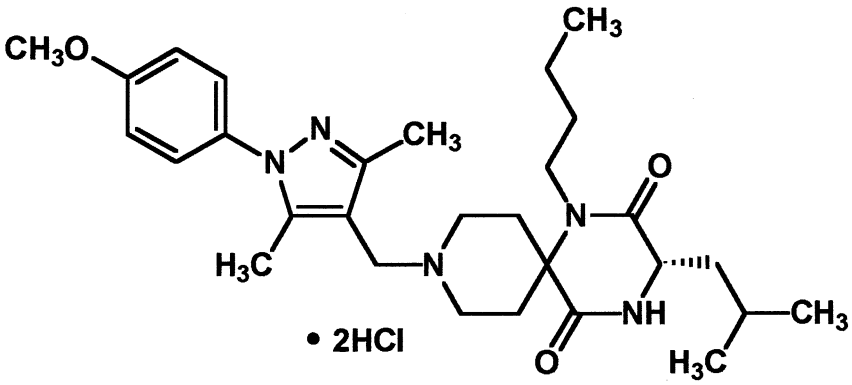
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 148 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95-3.30 (m, 6H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.90-1.30 (m, 7H),0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (25)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.31 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.00-3.30 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.65-2.15 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (26)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

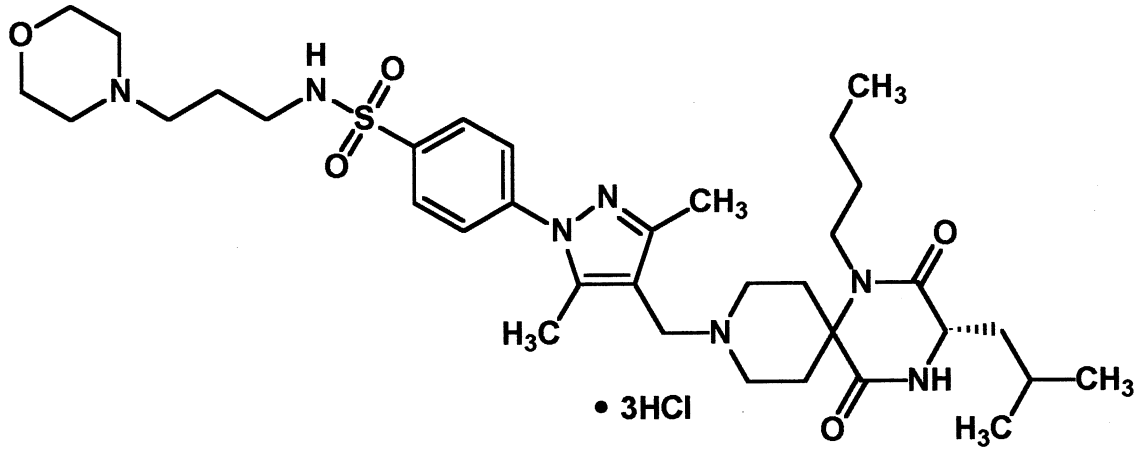
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 149 ）

三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

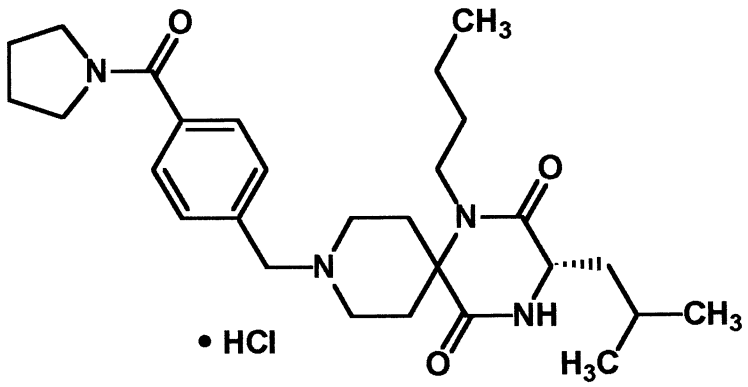


TLC：Rf 0.18（乙酸乙酯：甲醇=3：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 4.00-3.00 (m, 16H), 2.70-2.10 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (27)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.55（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

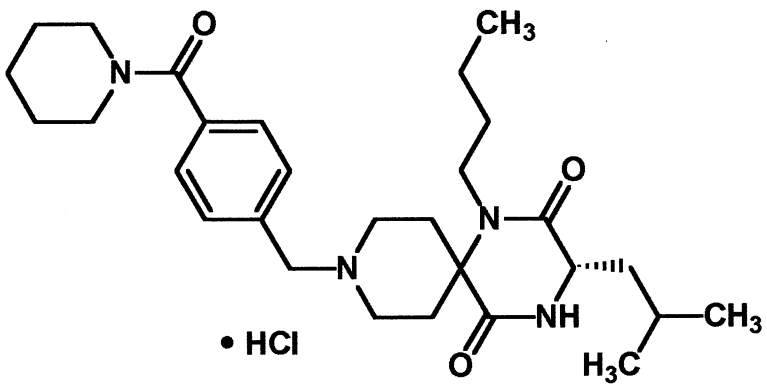
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 150 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.71-7.59 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55-3.32 (m, 4H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.05-1.44 (m, 9H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (28)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.60（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 4H), 3.55-3.30 (m, 6H), 2.57-2.39 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 11H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (29)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

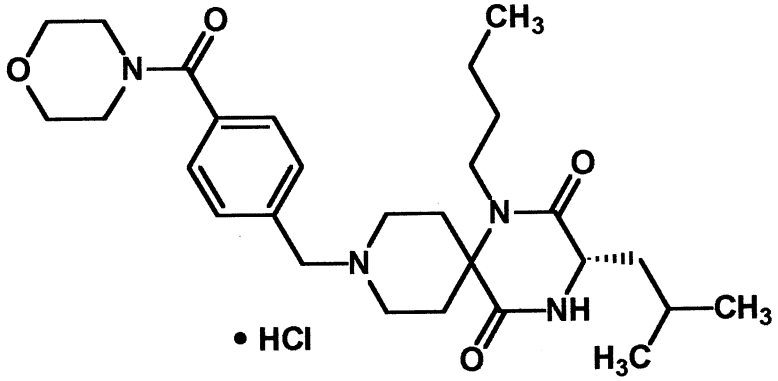
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 151 ）

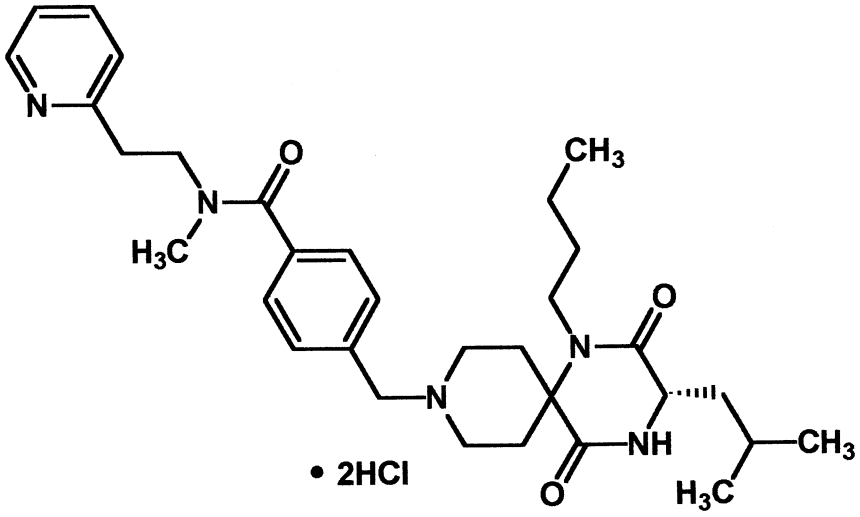


TLC：Rf 0.59（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93-3.55 (m, 8H), 3.55-3.34 (m, 6H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (30)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.49（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

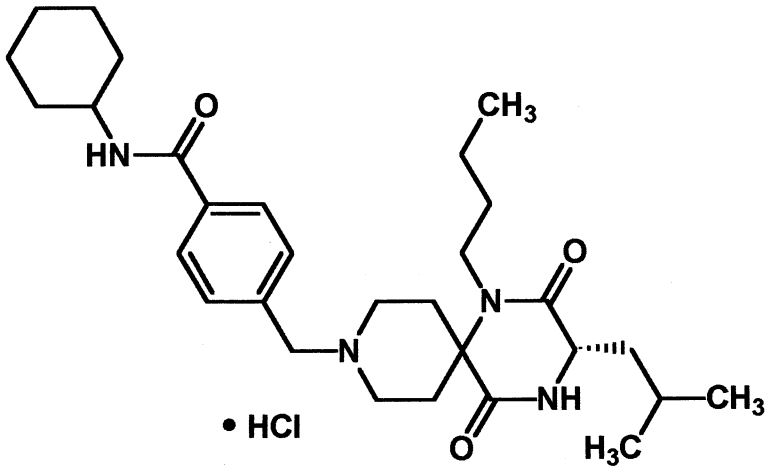
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 152 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.94-3.69 (m, 2H), 3.60-3.37 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.70-2.43 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (31)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.70 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 2.04-1.12 (m, 18H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (32)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N,N-二甲胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

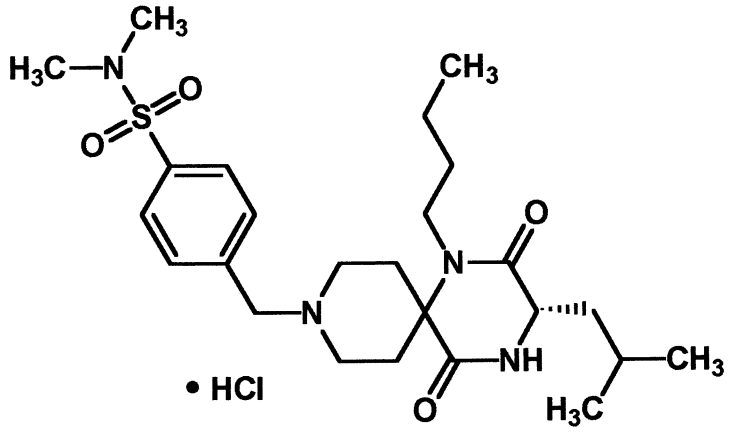
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 153 ）

磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．鹽酸鹽

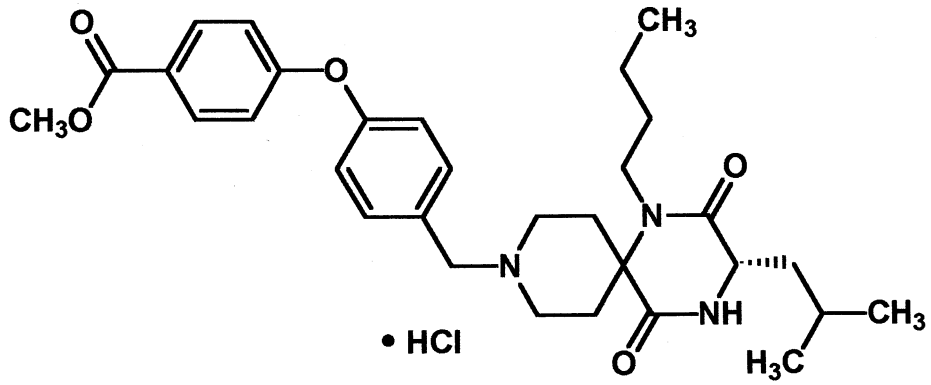


TLC：Rf 0.44（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (33)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(甲氧羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

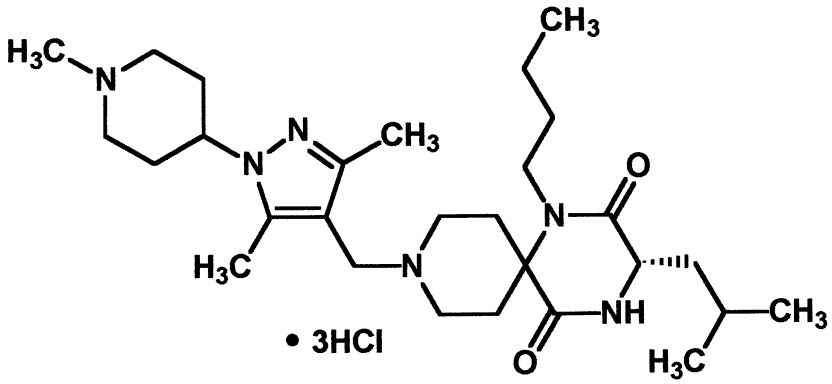
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 154 ）

Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 4 (34)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.15（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86-3.42 (m, 8H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.86-1.28 (m, 7H), 0.98-0.88 (m, 9H)。

實施例 4 (35)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

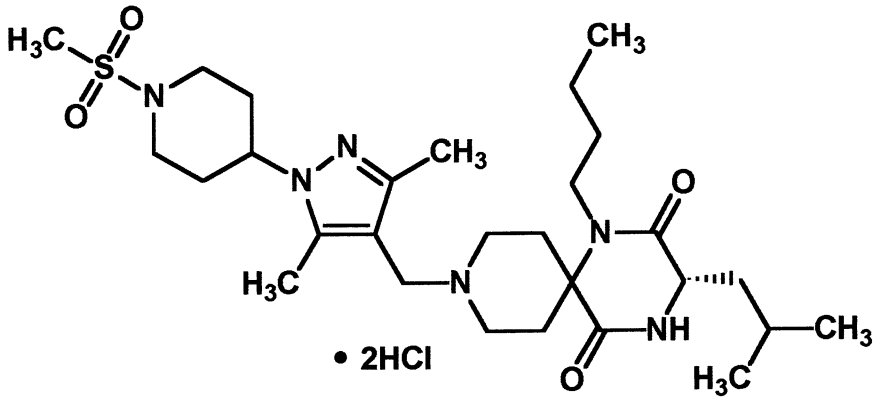
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 155 ）

[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

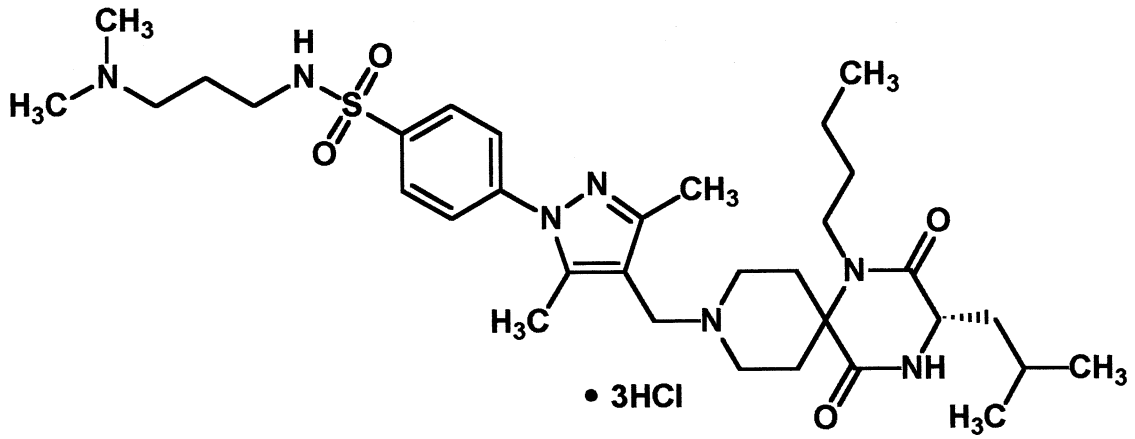


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.46 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.60-3.42 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.90-1.28 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (36)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.22（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

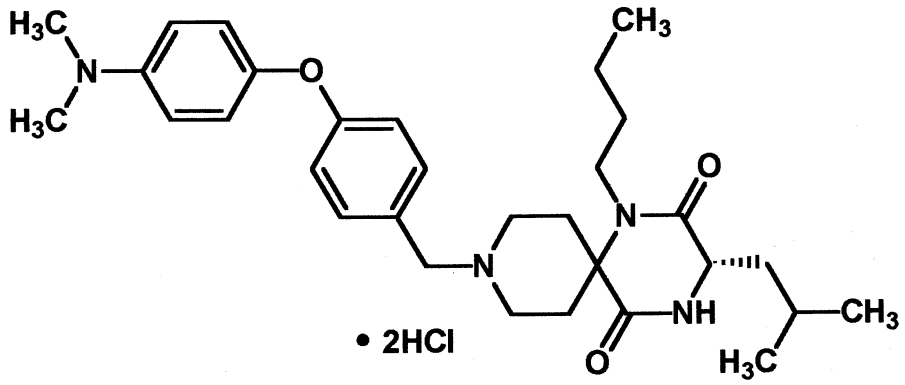
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 156 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.89 (s, 6H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.00-1.28 (m, 9H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (37)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.61（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.68-7.60 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.90-1.26 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (38)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

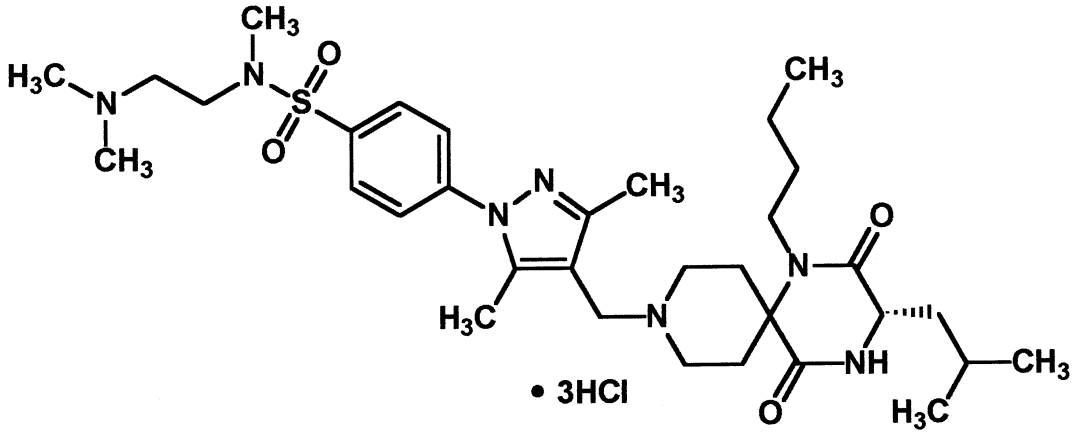
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 157 ）

(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.34（氯仿：甲醇；28%氨水=100：：10：1）；NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.90-1.28 (m, 7H), 1.00-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (39)

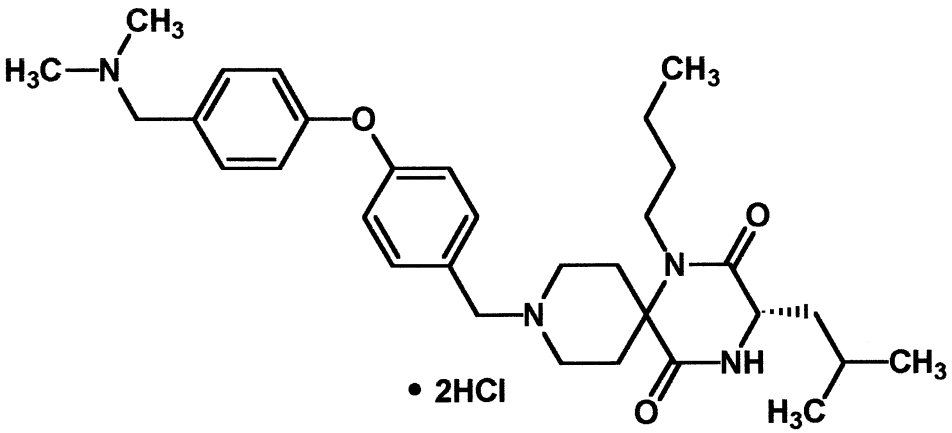
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 158 ）

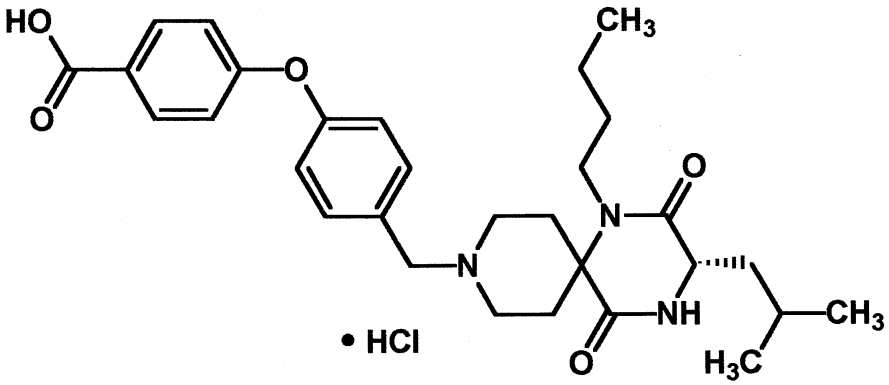


TLC：Rf 0.29（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.10 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.88-1.25 (m, 7H), 1.02-0.89 (m, 9H)。

實施例 4 (40)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.25（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

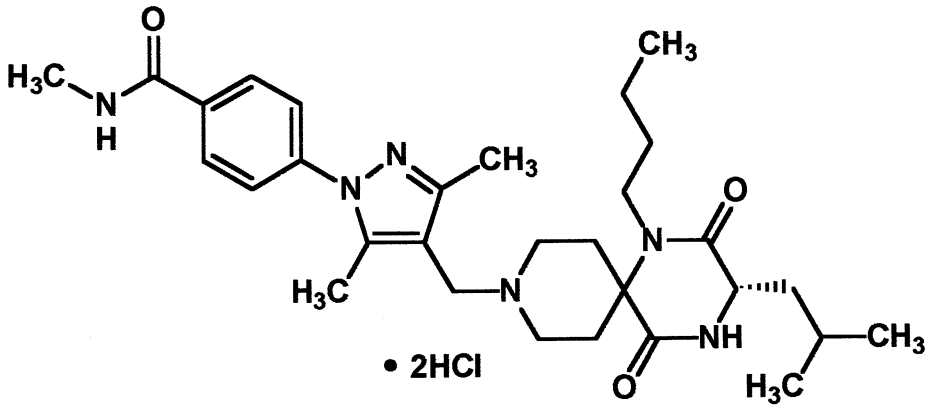
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 159 ）

4.32 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84-3.64 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.48-2.3 2 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 1.44-1.26 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

實施例 4 (41)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.70-3.42 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.92-1.28 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例 4 (42)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

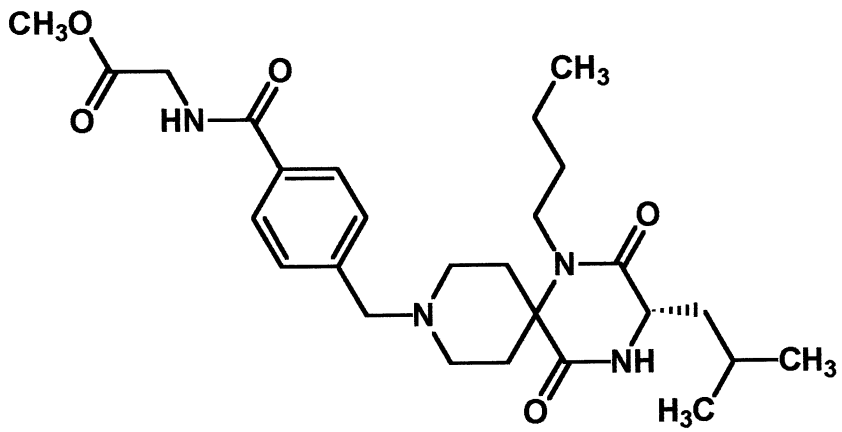
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

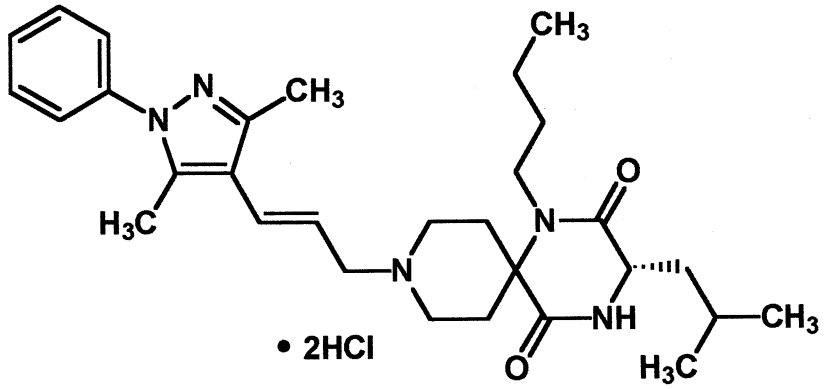
五、發明說明（ 160 ）



NMR ($CDCl_3$)：δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 4.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 3.00-2.48 (m, 8H), 2.26-1.20 (m, 7H), 0.99-0.94 (m, 9H)。

實施例 4 (43)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基)-2E-丙烯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



NMR ($CDCl_3$)：δ 7.56-7.32 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 6.38 (brs, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76-2.90 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14-1.22 (m, 11H), 1.00-0.86 (m, 9H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

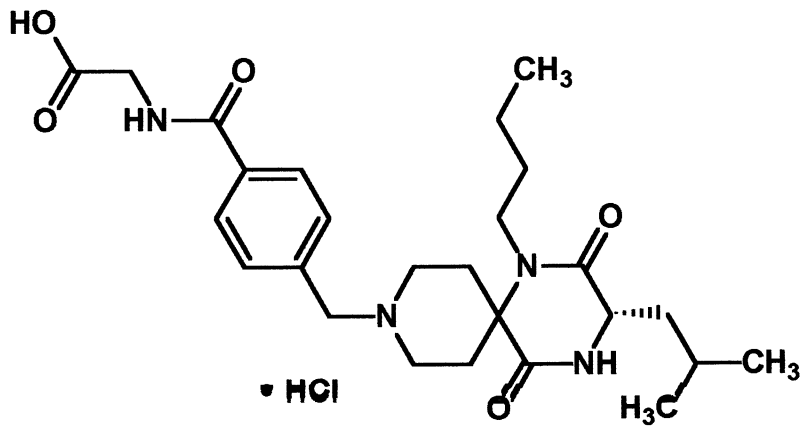
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 161 ）

實施例 5

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(羧基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



在實施例 4 (42)製造之化合物(106mg)之甲醇(3ml)溶液中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液(0.1ml)。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物溶於二噁烷中。在該溶液中加入 4N HCl-乙酸乙酯溶液。將該反應混合物濃縮，在得到之殘餘物中加入二噁烷及過濾。將濾液濃縮，將得到之殘餘物用乙醚洗淨，乾燥之，得到具有以下物性值之本發明化合物(62mg)。

TLC：Rf 0.28 (丁醇：乙酸：水=4：2：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.88-1.30 (m, 7H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 6

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

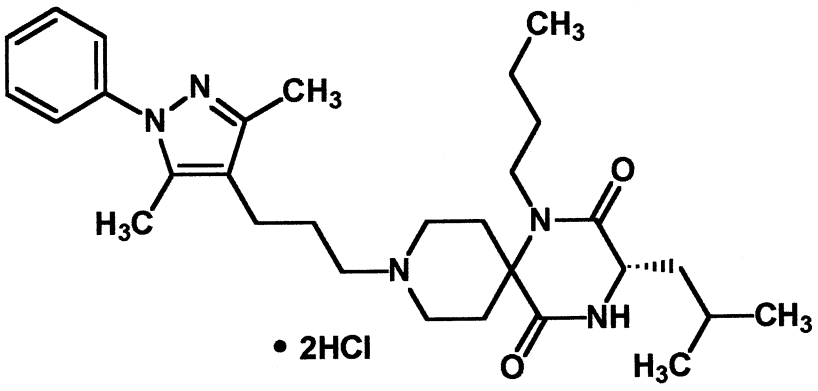
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 162 ）

1-苯基吡唑-4-基)丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



在實施例4(43)製造之化合物(85mg)之甲醇(10ml)溶液中，加入5%鈀/碳(10mg)。將該反應混合物於氫氣蒙氣中及於室溫攪拌22小時。將反應混合物用矽藻土(商品名)過濾以及將濾液濃縮。將得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=15：1)精製。在得到之化合物之甲醇溶液中，加入4N HCl-乙酸乙酯溶液。將該反應混合物濃縮，將得到之殘餘物用乙醚洗淨後乾燥，得到具有以下物性值之本發明化合物(23mg)。

TLC：Rf 0.18(氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.70-7.50 (m, 5H), 4.03 (dd J = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.74-2.48 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28-1.98 (m, 4H), 1.90-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實施例7

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

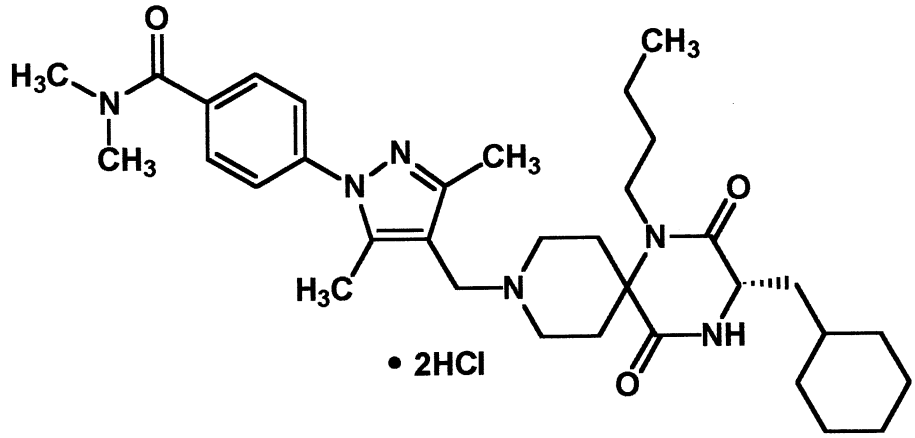
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 163 ）

(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



參考例3製造之化合物以參考例3(2)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以[4-(4-甲醯基-3,5-二甲基吡唑基)苯基]-N,N-二甲基羧醯胺取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.59（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.82-1.16 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

實施例7(1)至7(41)

[4-(4-甲醯基-3,5-二甲基吡唑基)苯基]-N,N-二甲基羧醯胺以相當之醛衍生物取代，進行與實施例7同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物

實施例7(1)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

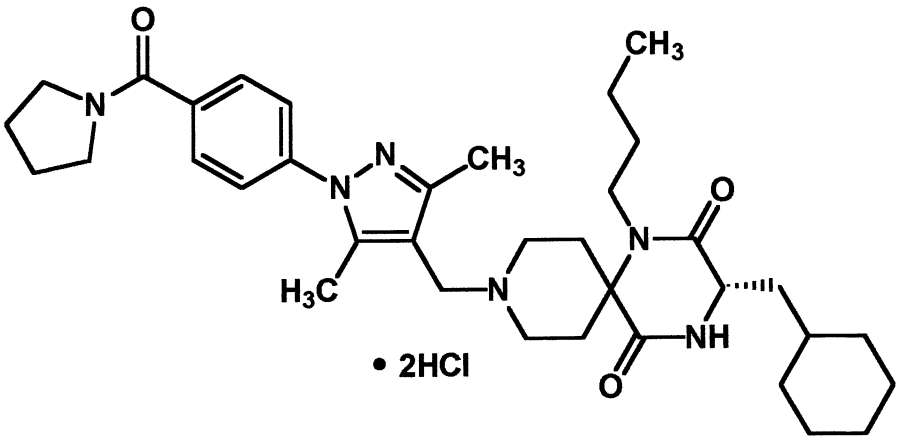
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 164 ）

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 4H), 2.4 2 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 4H), 1.88-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 5H)。

實施例 7 (2)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

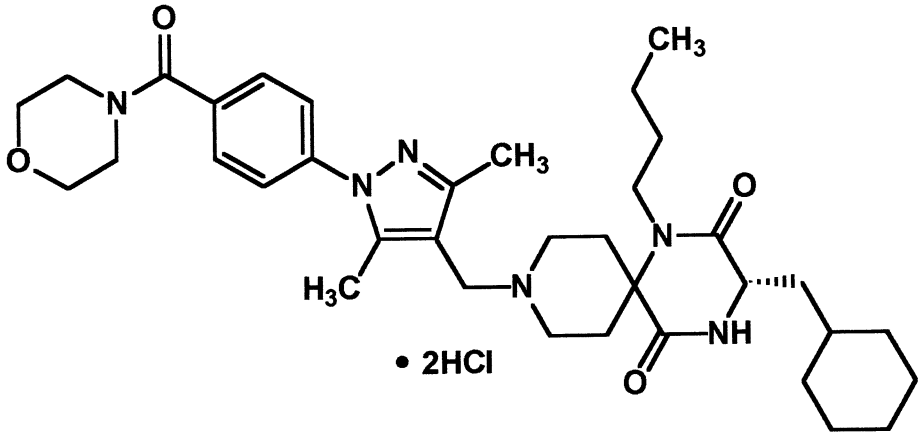
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 165 ）

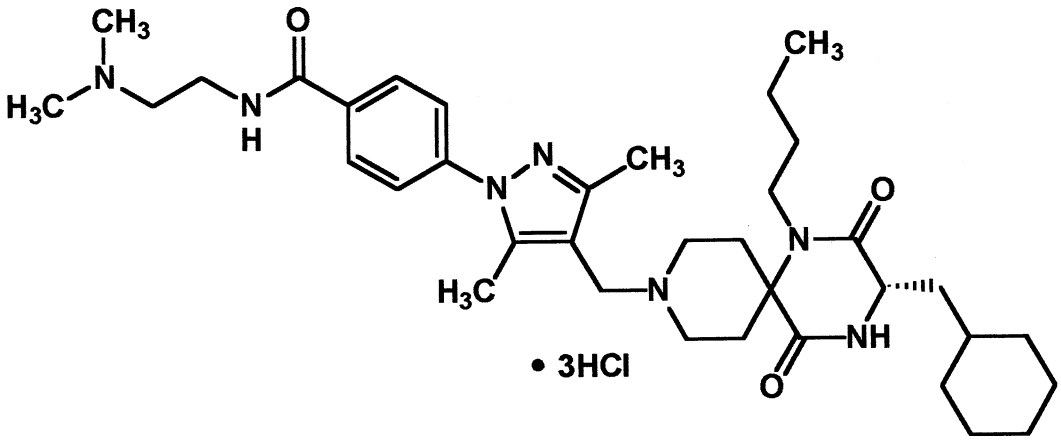


TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.65-7.56 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.30 (m, 14H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (3)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-甲基-1-(4-(2-N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.15（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.94-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

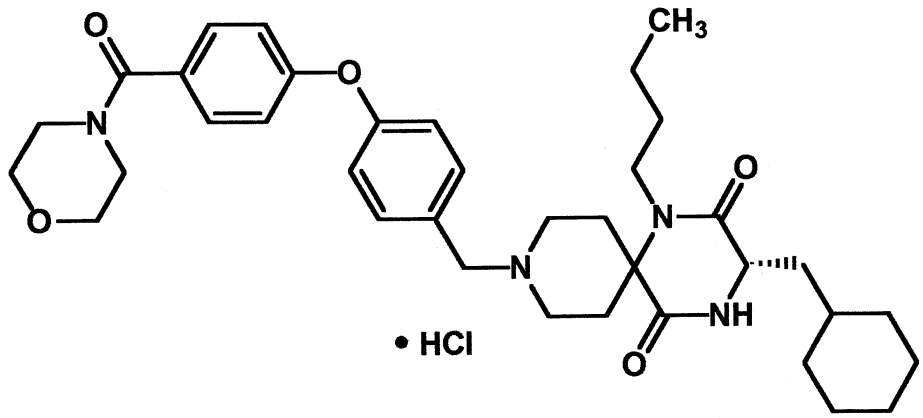
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 166 ）

3.76 (m, 2H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6. 0 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (4)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.60（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.34 (m, 14H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.81-1.10 (m, 15H), 1. 04-0.84 (m, 5H)。

實施例 7 (5)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(甲磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

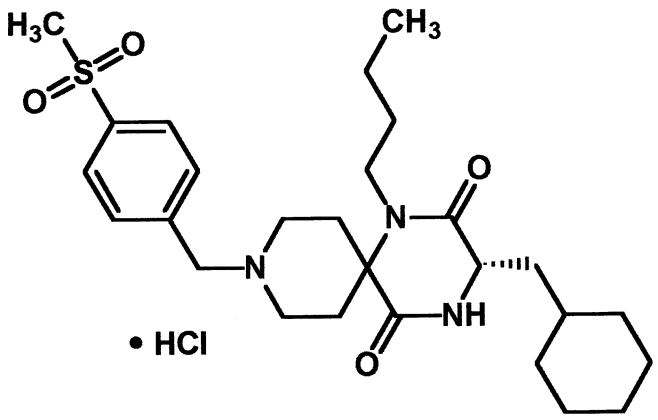
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 167 ）

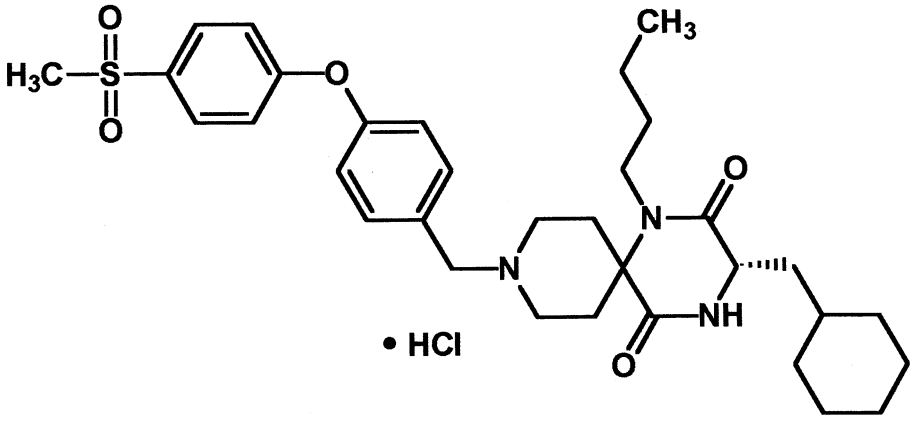


TLC：Rf 0.57（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.80-1.1 0 (m, 15H), 1. 02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (6)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.57（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

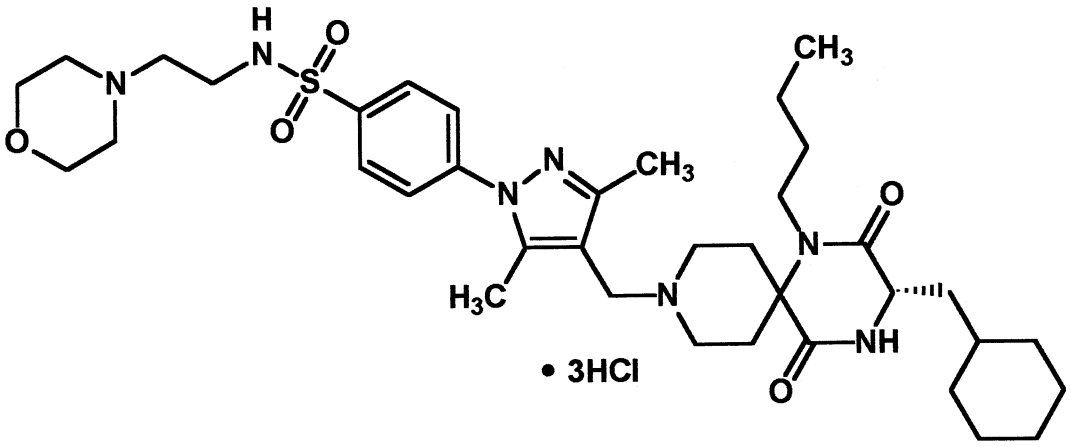
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 168 ）

4.8 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.58-3.34 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.30-2.1 0 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.88 (m, 5H)。

實施例 7 (7)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.43 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12-4.01 (m, 3H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.65-3.40 (m, 6H), 3.40-3.16 (m, 6H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2. 12 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (8)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡咔-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽

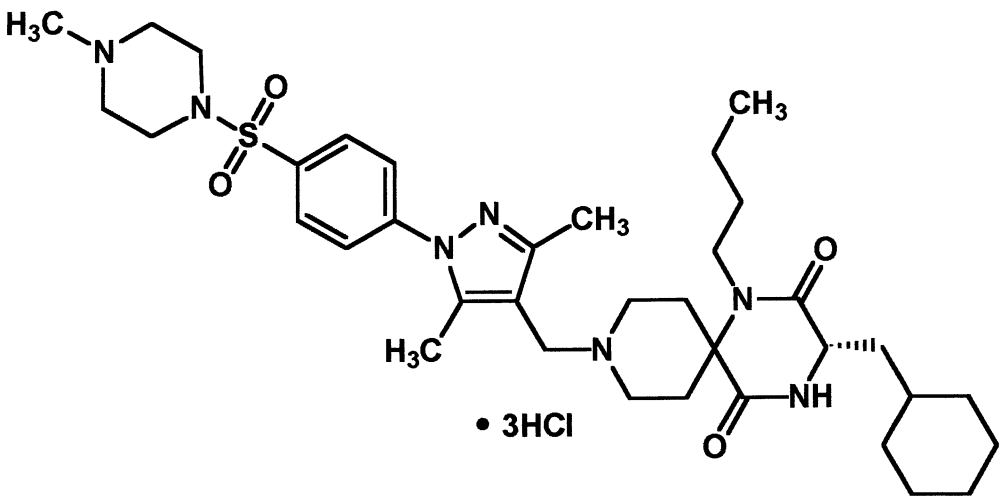
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 169 ）

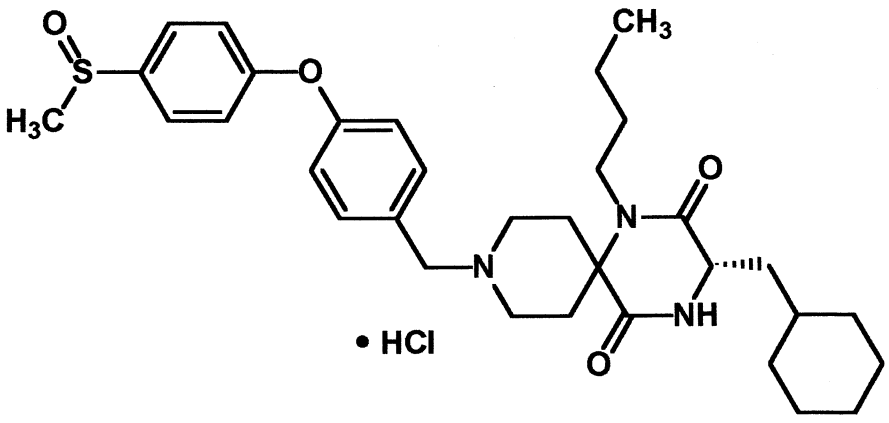


TLC：Rf 0.43（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 3H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 6H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2. 51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (9)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

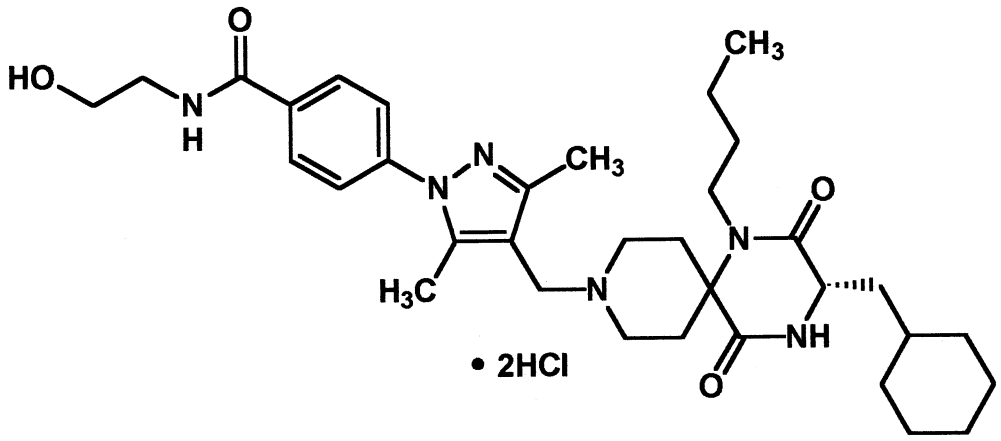
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 170 ）

Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.26-2.1 0 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (10)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.66-3.42 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

實施例 7 (11)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

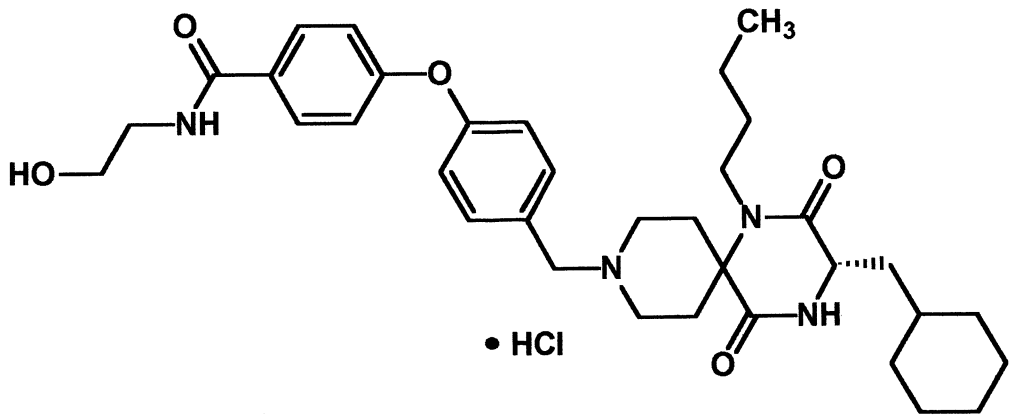
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 171 ）

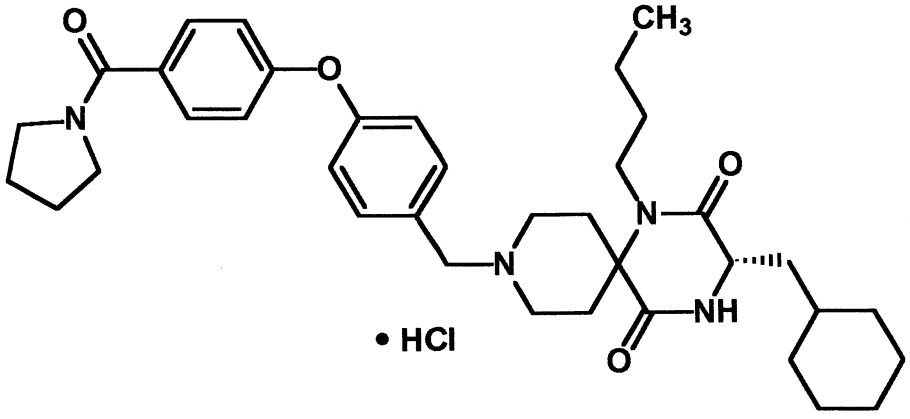


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3 .58-3.46 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

實施例 7 (12)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.25（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

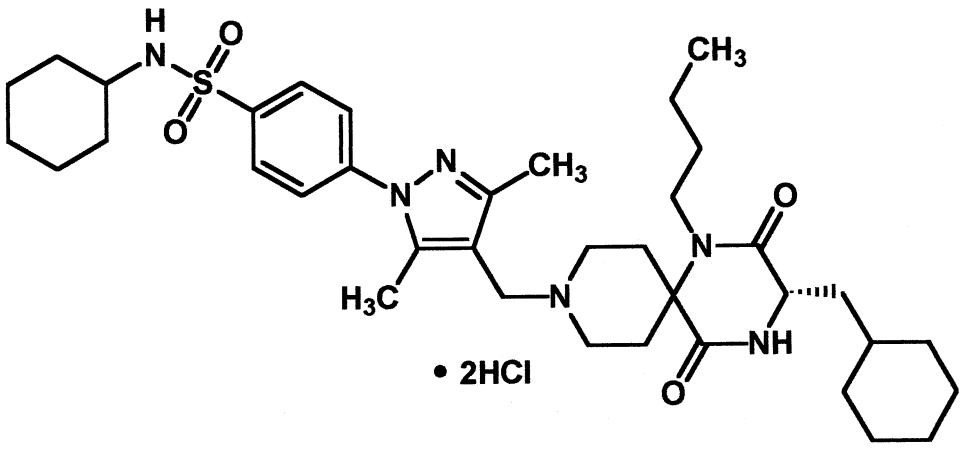
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 172 ）

Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 8H), 2.48-2.08 (m, 4H), 2.04-1.08 (m, 19H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04-0.84 (m, 2H)。

實施例 7 (13)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.08 (m, 2H), 1.82-1.06 (m, 25H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (14)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

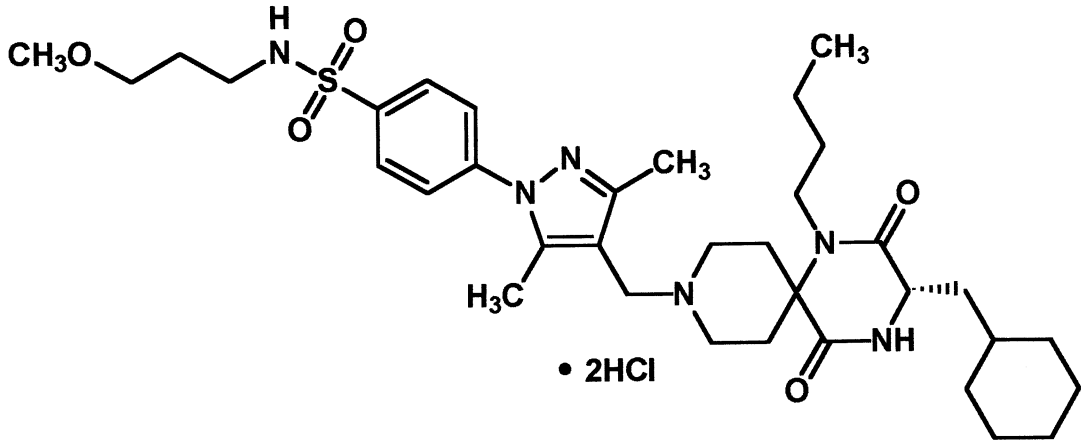
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 173 ）

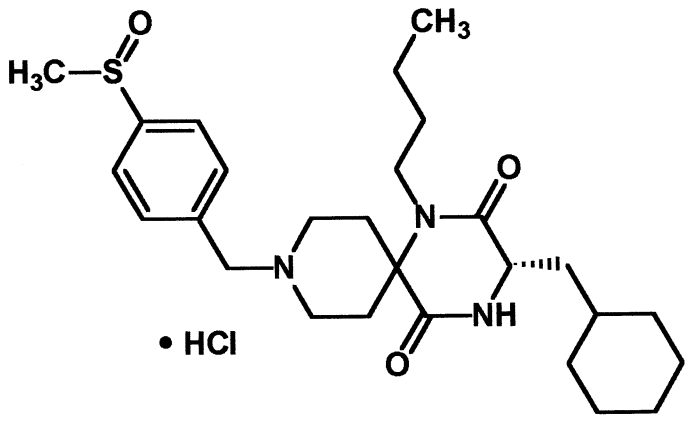


TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2 .98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (15)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-甲基亞磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.15（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

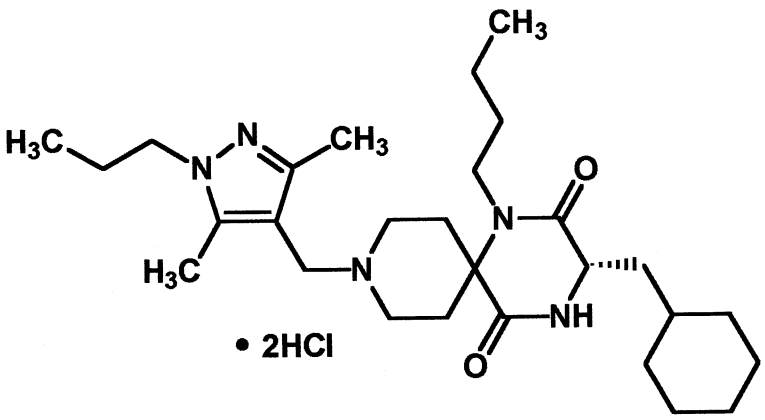
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 174 ）

Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.54-2.34 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.06-0.86 (m, 2H)。

實施例 7 (16)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.61（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.28 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.60-3.38 (m, 4H), 2.62-2.32 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 17H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.06-0.86 (m, 2H)。

實施例 7 (17)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

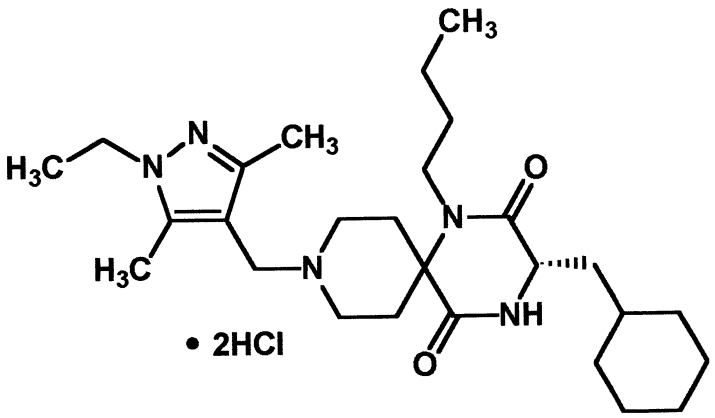
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 175 ）

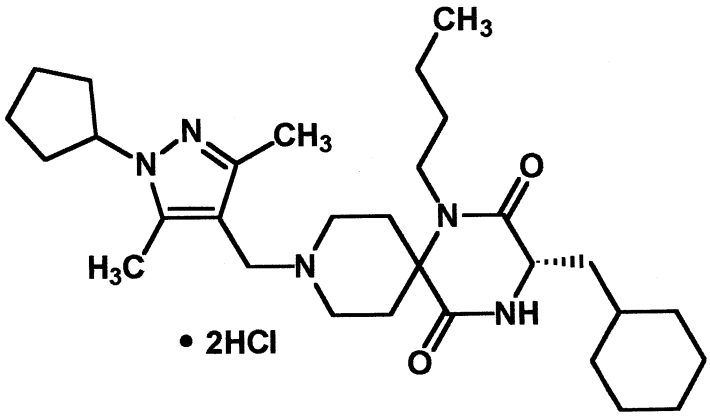


TLC：Rf 0.51（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.34-4.20 (m, 4H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.82-1.08 (m, 18H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (18)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.49（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 5.02-4.82 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36-1.08 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

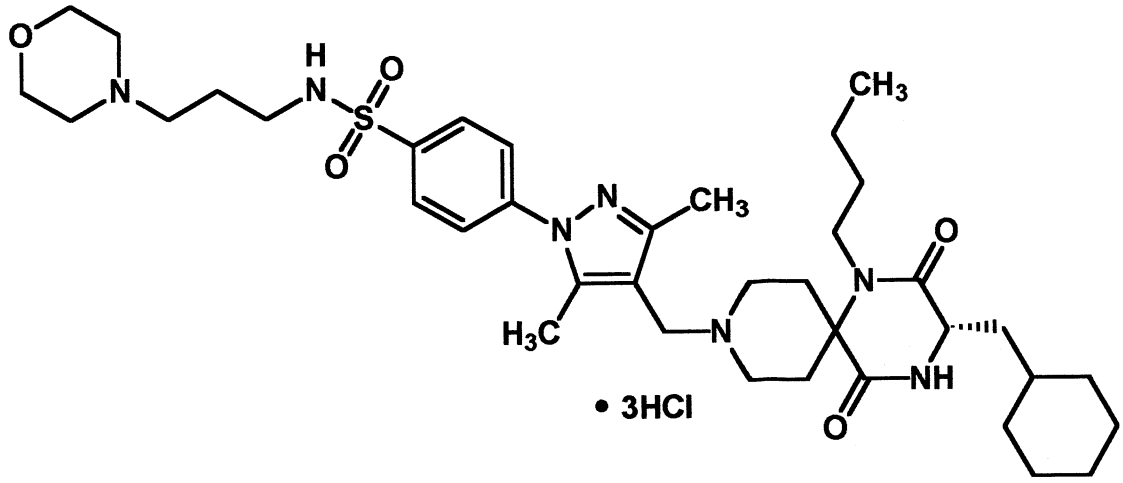
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 176 ）

25H), 1.04-0.84 (m, 5H)。

實施例 7 (19)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.20（乙酸乙酯：甲醇=3：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 4.00-3.00 (m, 16H), 2.65-2.10 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.15 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (20)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N,N-二甲胺基磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

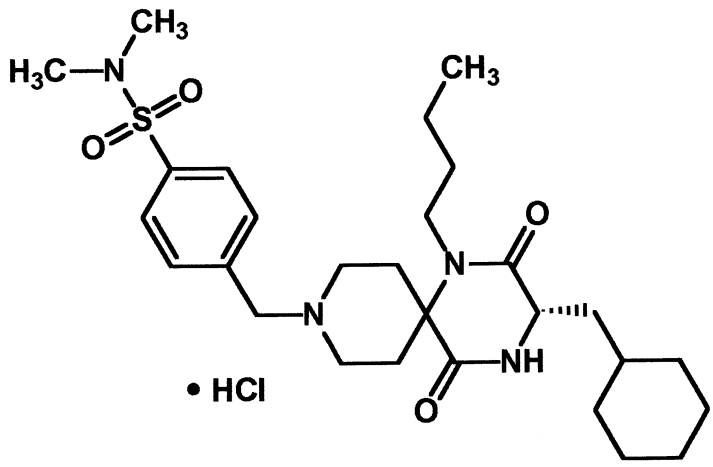
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 177 ）

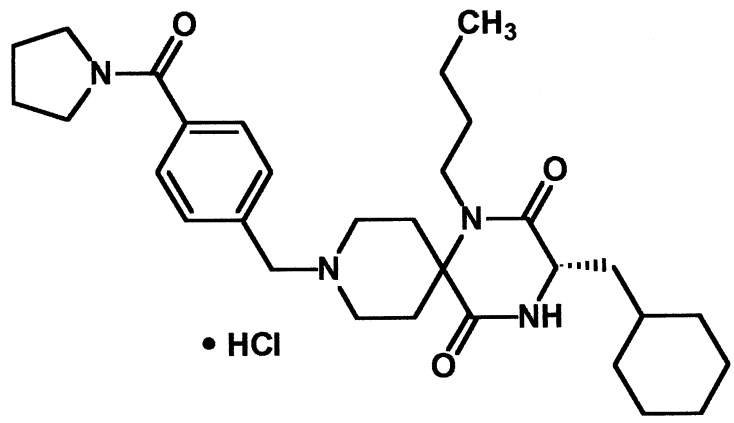


TLC：Rf 0.60（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz,1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.71 (s, 6H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.08-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (21)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.59（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

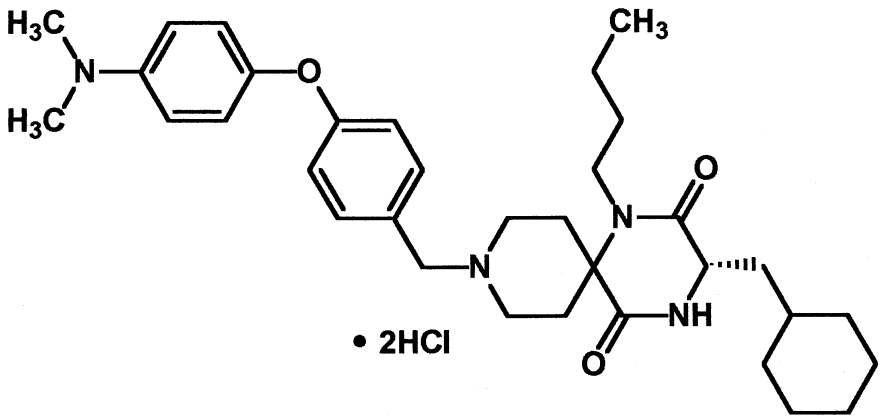
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 178 ）

Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 4H), 1.83-1.10 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (22)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.51（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.70-7.62 (m, 4H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.80-1.14 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (23)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

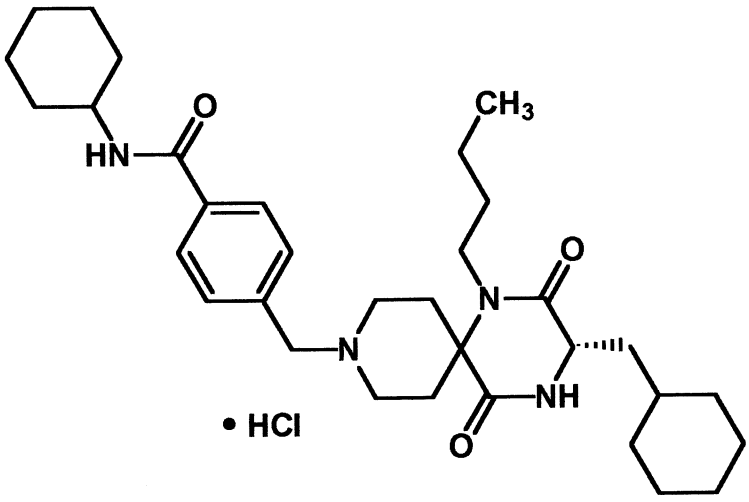
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 179 ）

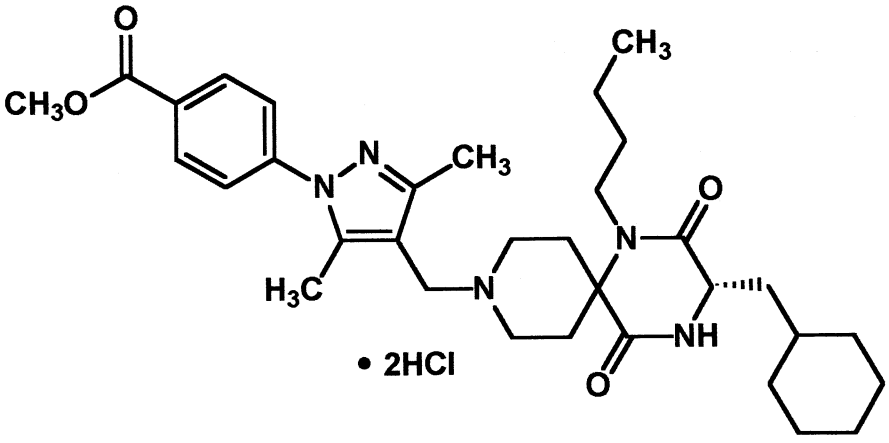


TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 2.00-1.10 (m, 25H), 1. 04-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (24)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

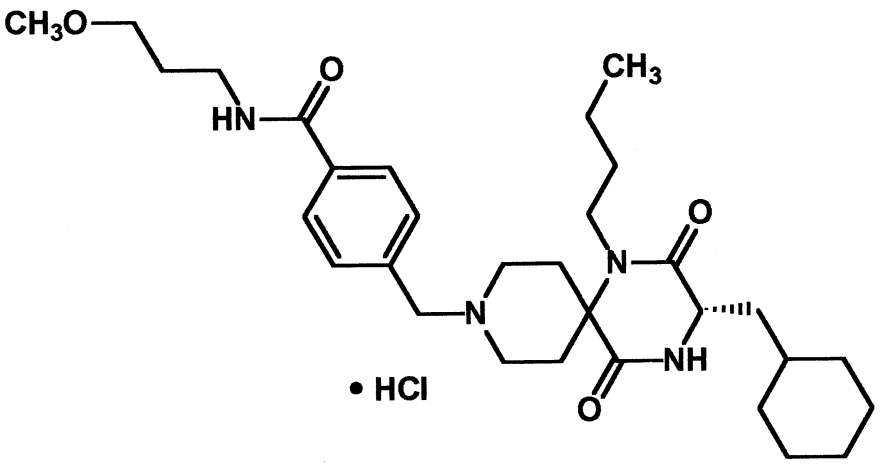
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 180 ）

Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.45 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.85-1.10 (m, 15H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 7 (25)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.18（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 15H), 1.04-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 7 (26)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N-甲基-N-(2-吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

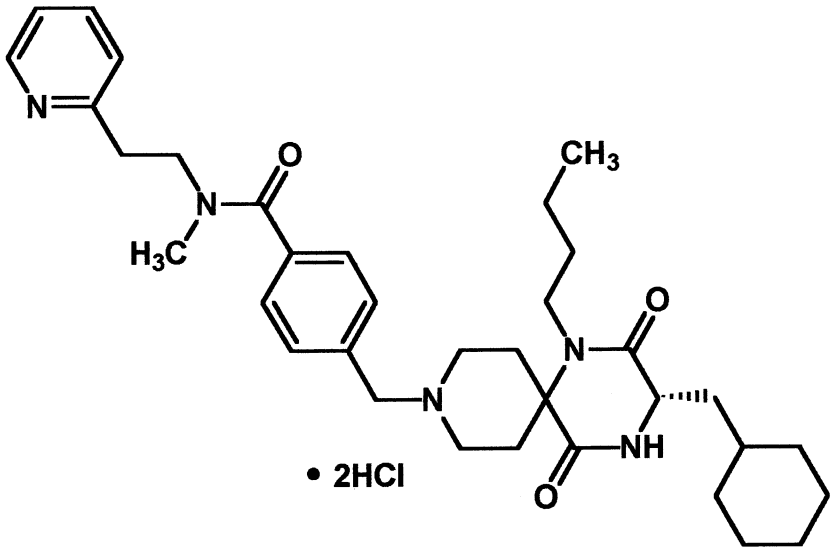
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 181 ）

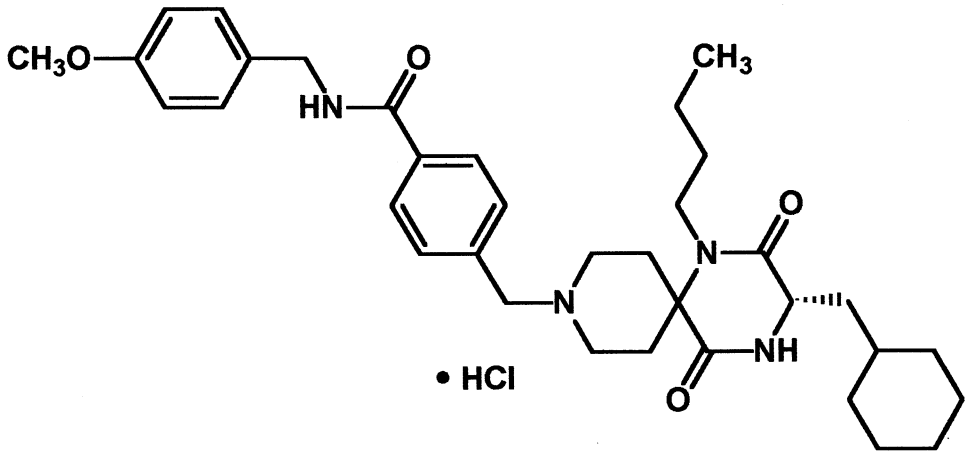


TLC：Rf 0.27（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.81 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16-7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.06-3.70 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.72-2.42 (m, 2H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.84-1.14 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 7 (27)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

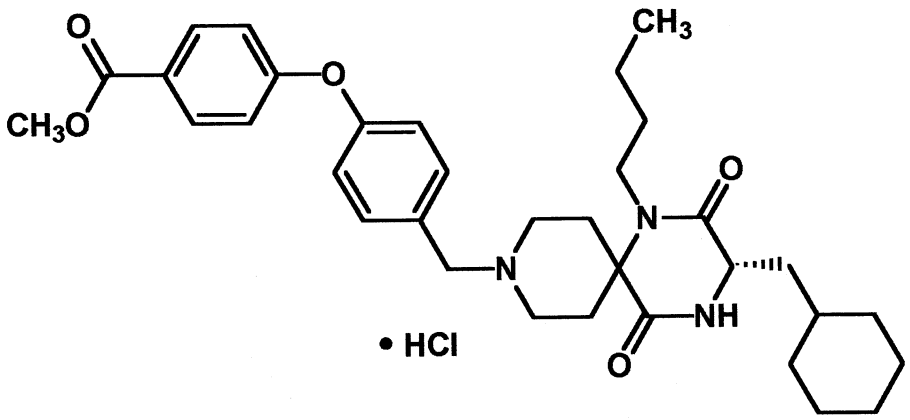
五、發明說明（ 182 ）

TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (28)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.54（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.84-1.08 (m, 15H), 1.06-0.86 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (29)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

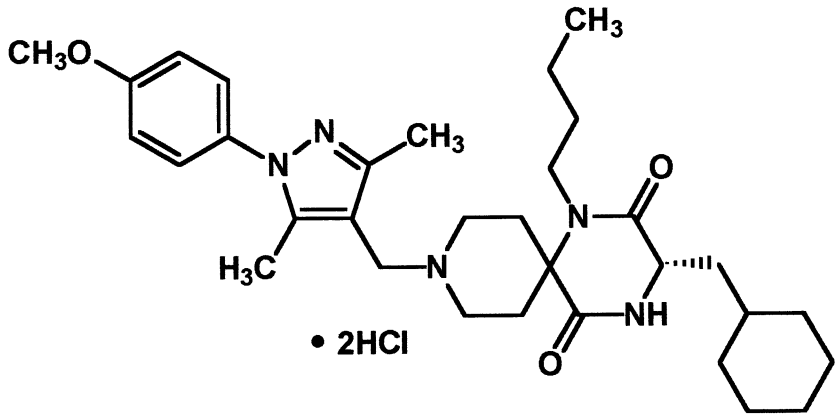
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 183 ）

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.40（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 4H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.84-1.12 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (30)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

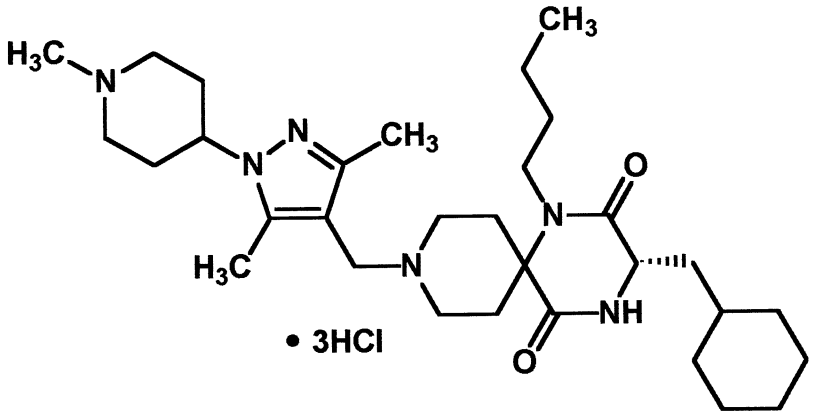
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 184 ）

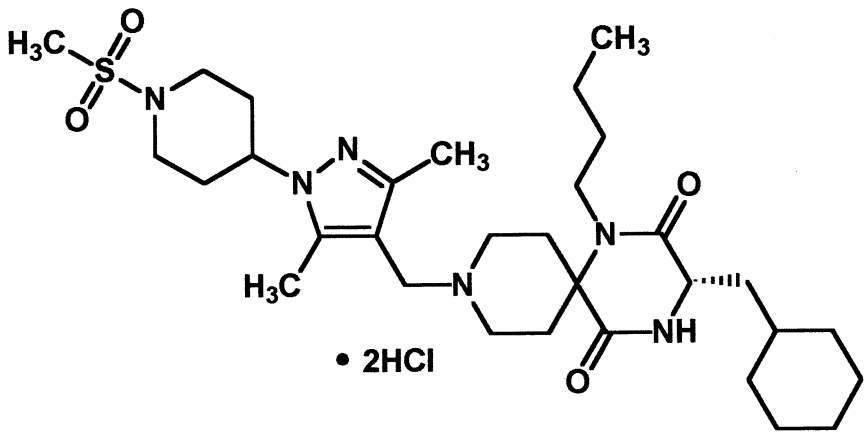


TLC：Rf 0.18（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.58 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.42 (m, 8H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50-2.26 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.82-1.06 (m, 15H) , 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (31)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.44 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (dd, J =

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

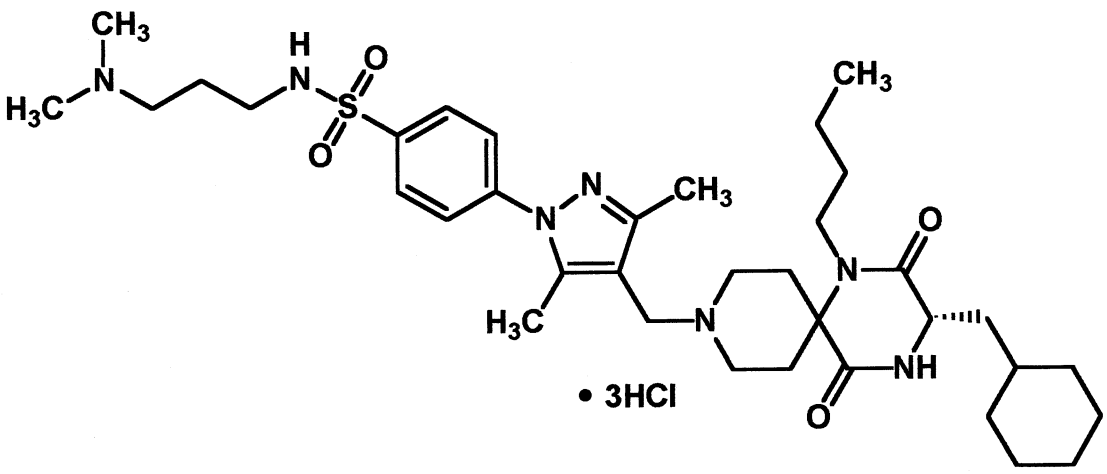
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 185 ）

7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.96 (m, 6H), 1.82-1.10 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 5H)。

實施例 7 (32)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.22（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；NMR (CD_3OD)：δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.8 9 (s, 6H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.84-1.10 (m, 15H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

實施例 7 (33)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

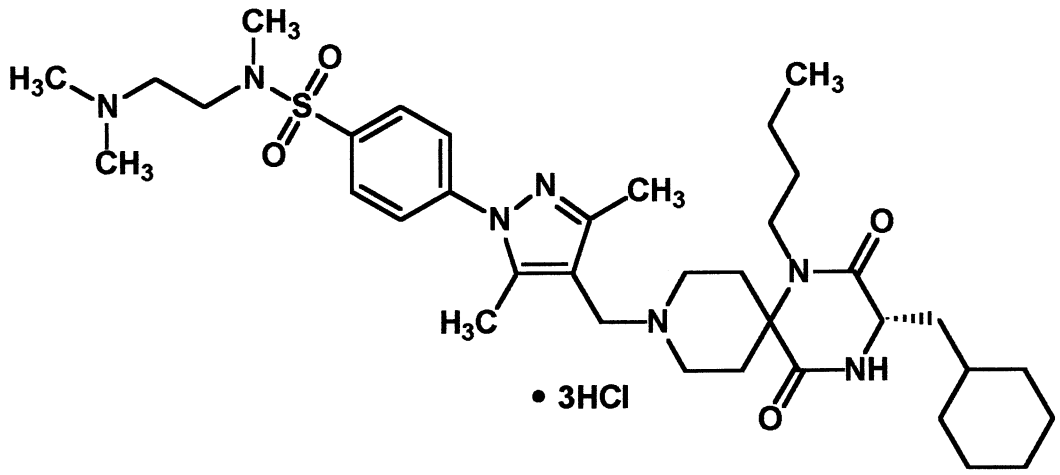
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 186 ）

(4-(N-甲基-N-2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.32（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.84-1.11 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 5H)。

實施例 7 (34)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

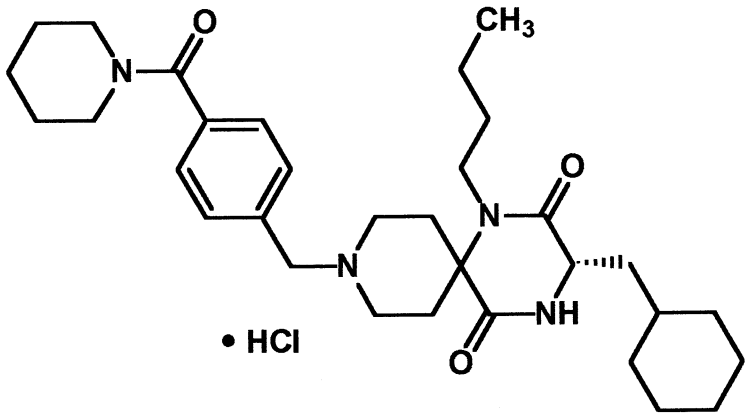
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 187 ）

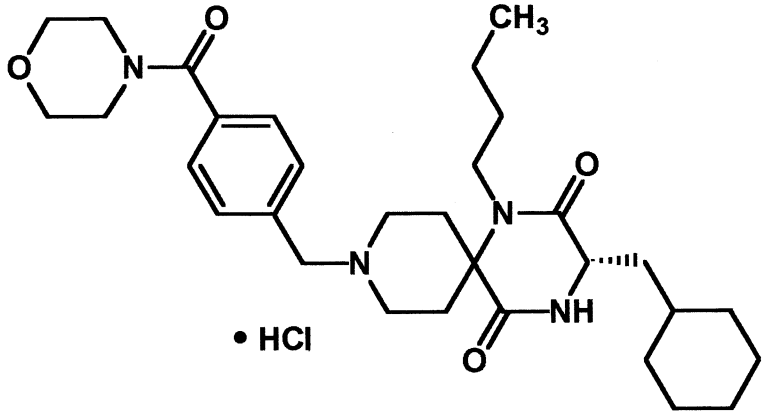


TLC：Rf 0.56（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92-3.65 (m, 4H), 3.56-3.30 (m, 6H), 2.57-2.36 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.83-1.10 (m, 21H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (35)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.54（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.91-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

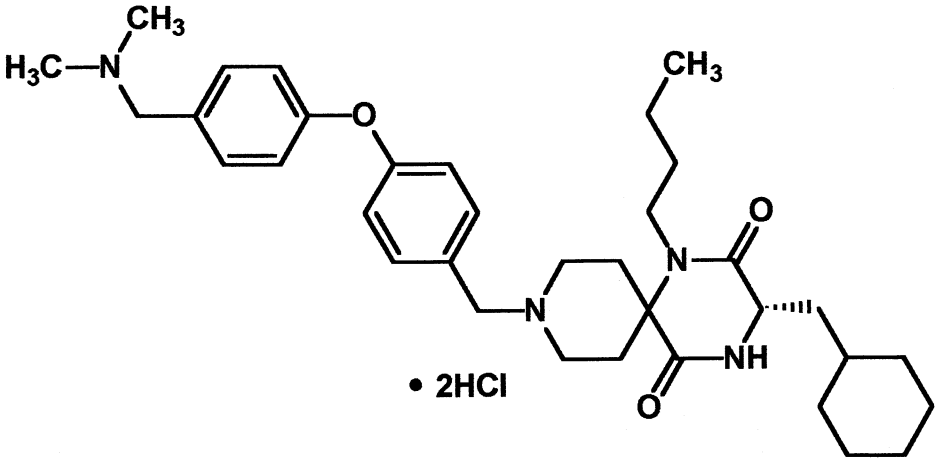
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 188 ）

3.55 (m, 8H), 3.55-3.30 (m, 6H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.83-1.08 (m, 15H), 1.06-0.83 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 7 (36)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.37（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.82-1.12 (m, 15H), 1.06-0.88 (m, 5H)。

實施例 7 (37)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

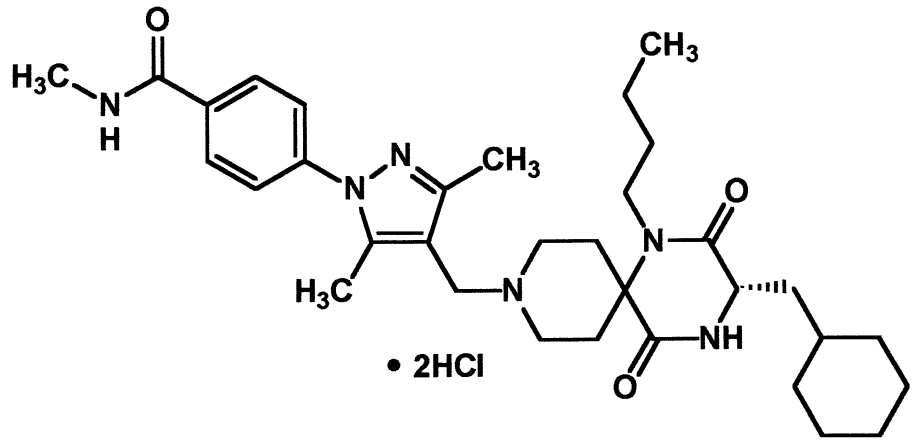
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 189 ）

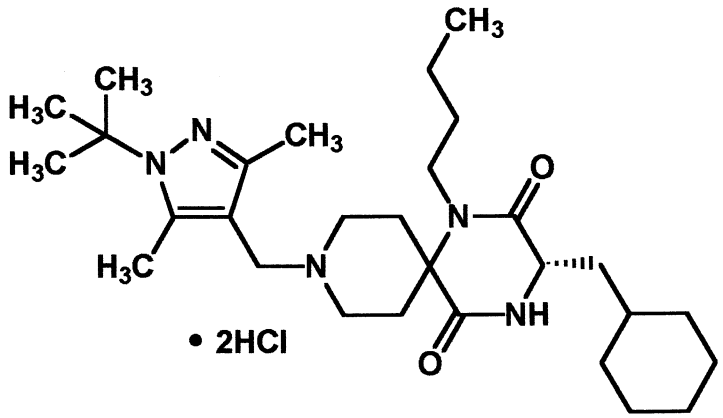


TLC：Rf 0.13（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.84-1.18 (m, 15H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 7 (38)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.38（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

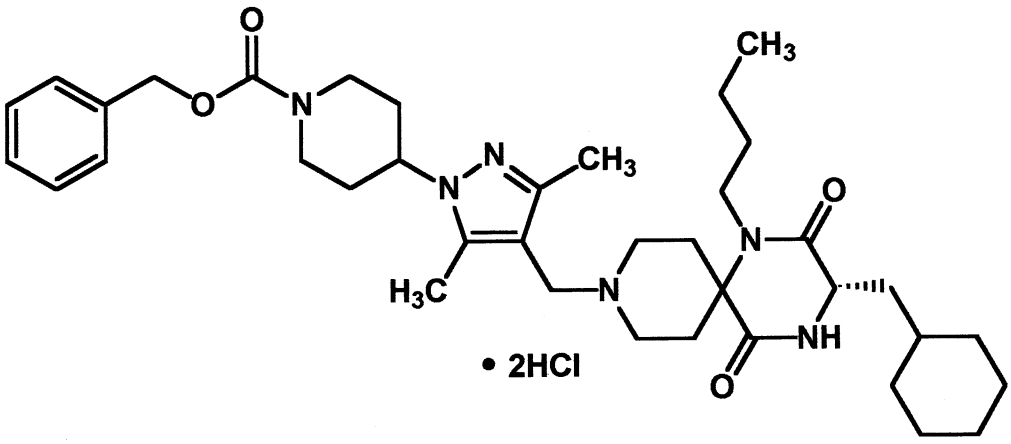
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 190 ）

NMR (CD_3OD)：δ 4.25 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 24H), 1.02-0. 92 (m, 5H)。

實施例 7 (39)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基- 9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33 (乙酸乙酯：甲醇=4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.39-7.29 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.23-1.95 (m, 6H), 1.80-1.15 (m, 15H), 1.02-0.92 (m, 5H)。

實施例 7 (40)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

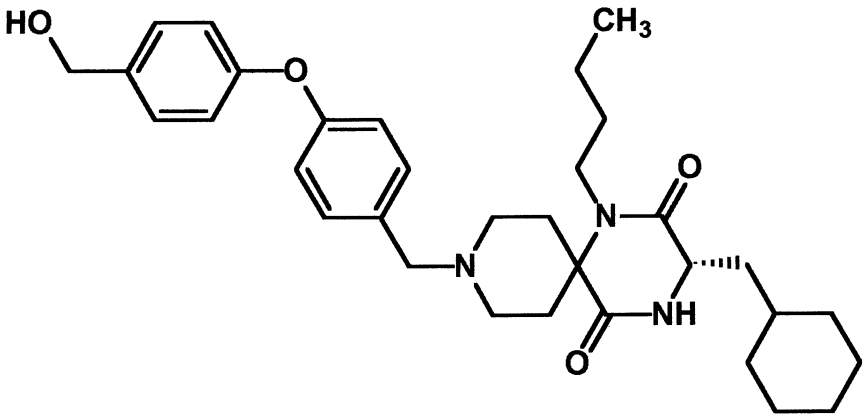
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 191 ）

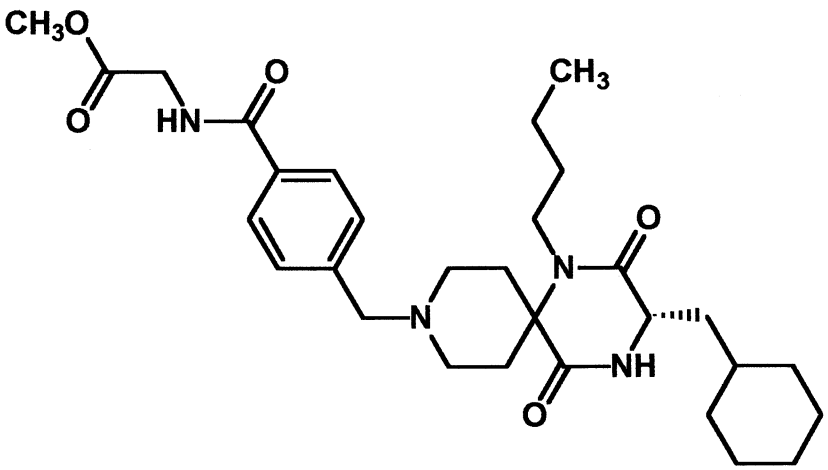


TLC：Rf 0.24（氯仿：甲醇=20：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz,1H), 3.55 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 4H), 2.24-2.04 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.83-1.08 (m, 15H), 1.05-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 7 (41)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((4-甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



NMR ($CDCl_3$)：δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

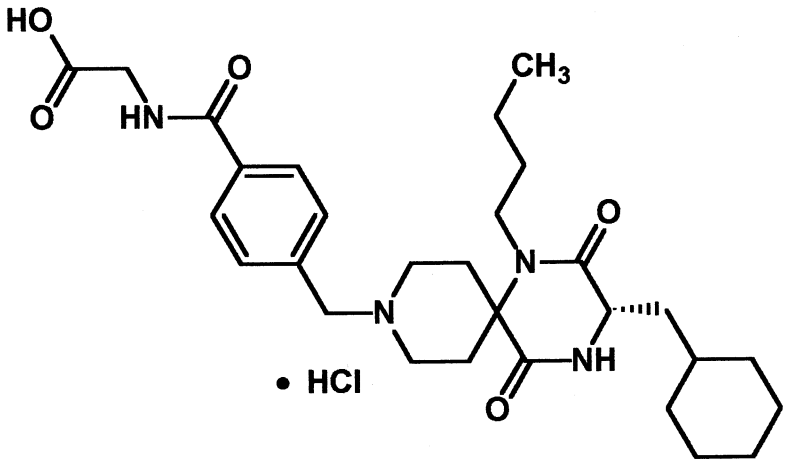
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 192 ）

Hz, 2H), 6.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.54-3.28 (m, 2H), 3.06-2.72 (m, 8H), 2.26-1.10 (m, 15H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 8

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(羧甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



將實施例 4 (42)中製造之化合物以實施例 7 (41)中製造之化合物取代，並進行與實施例 5 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.36 (丁醇：乙酸：水=4：2：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.56-2.34 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 2H), 1.84-1.16 (m, 15H), 1.06-0.86 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

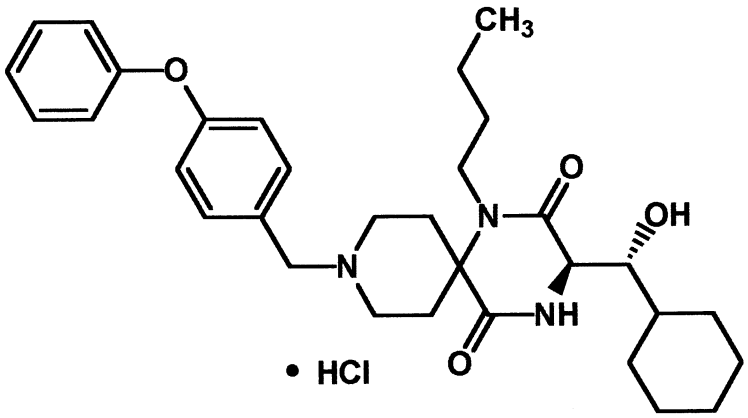
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 193 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基-9-(4-苯氧基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



參考例3製造之化合物以參考例3(3)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以4-苯氧基苯甲醛取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.46（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例9(1)至9(71)

4-苯氧基苯甲醛以相當之醛衍生物取代，並進行與實施例9同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物

實施例9(1)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-苯氧吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸

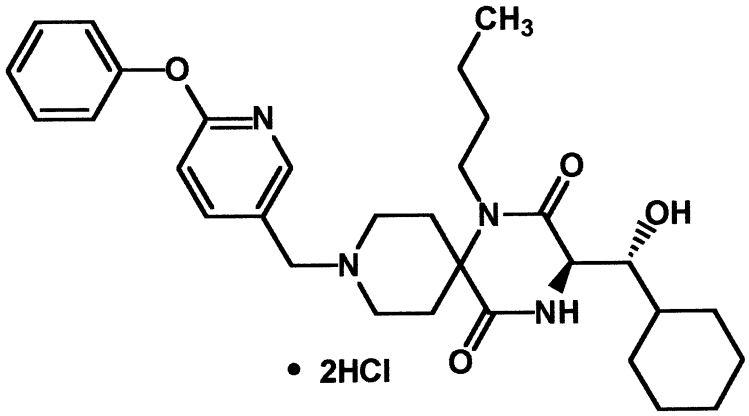
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 194 ）

鹽

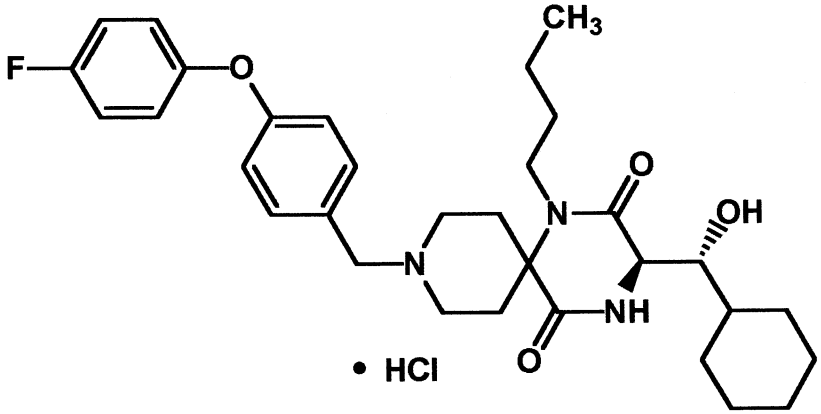


TLC：Rf 0.36（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (2)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

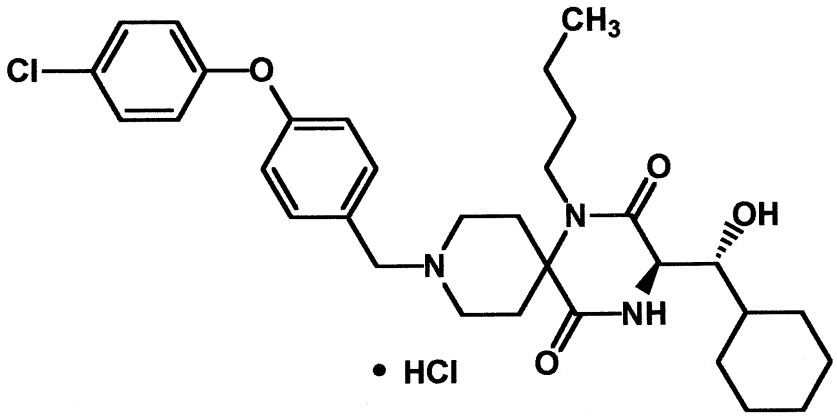
五、發明說明（ 195 ）

TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 3H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.03-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.58-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.09 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.32-3.09 (m, 2H), 2.53-1.89 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (4)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

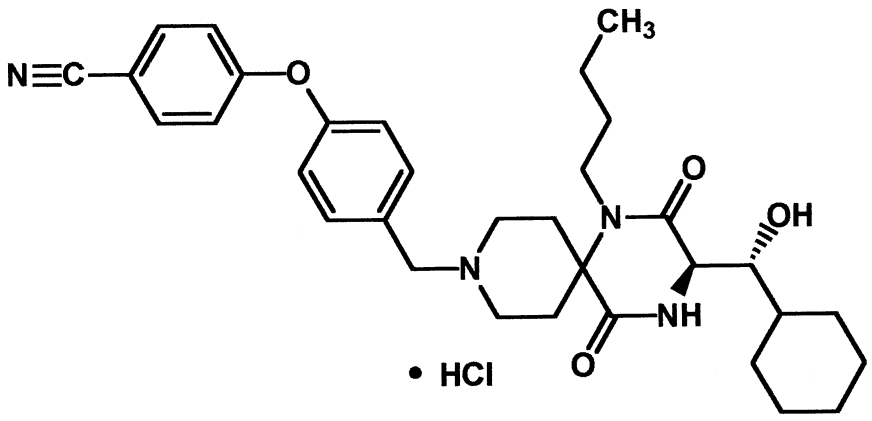
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 196 ）

(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.52（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.54-1.90 (m, 6H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (5)

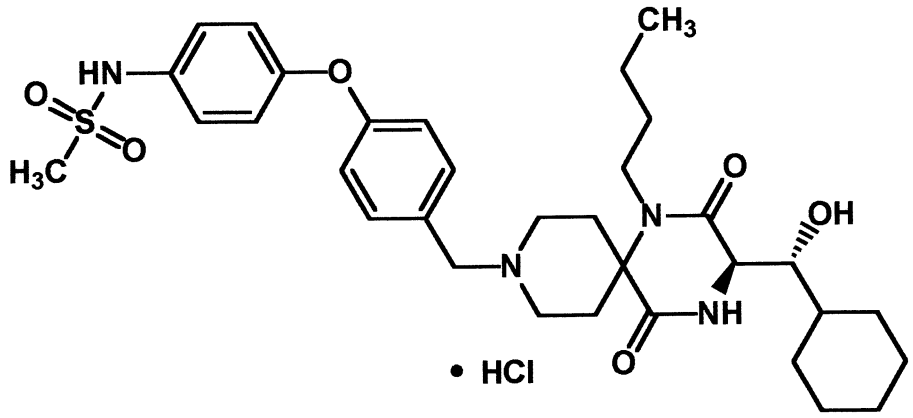
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 197 ）

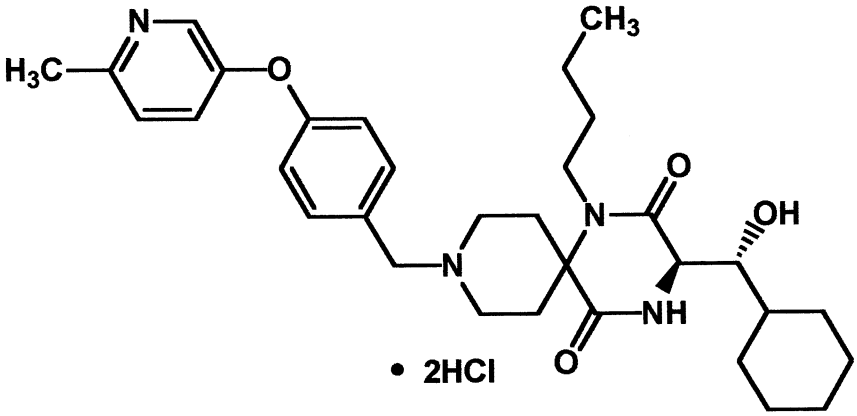


TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (6)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

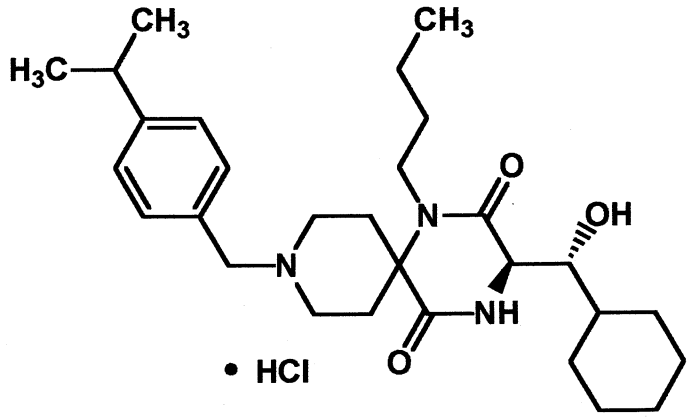
五、發明說明（ 198 ）

TLC：Rf 0.21（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.35 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (7)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-甲基乙基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.95 (quint, J = 6.9 Hz, 1H), 2.50-1.90 (m, 6H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

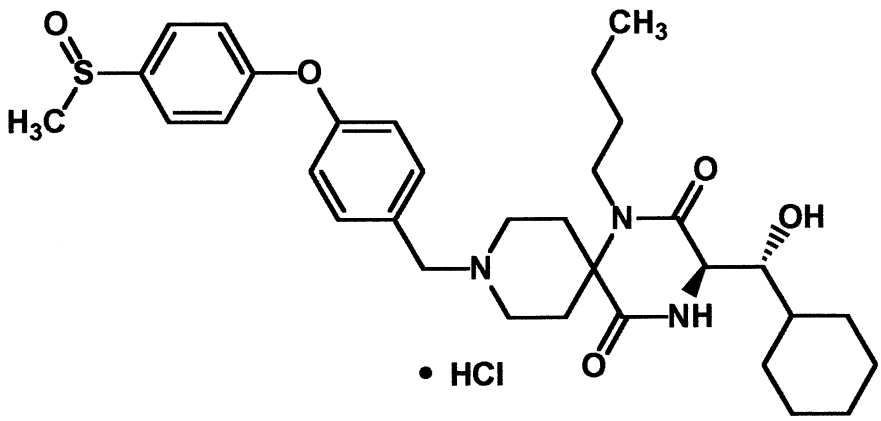
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 199 ）

實施例 9 (8)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.32 (氯仿：甲醇=9：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 3.6, 12.6 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 3.6, 12.6 Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54-2.25 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.49-1.13 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (9)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

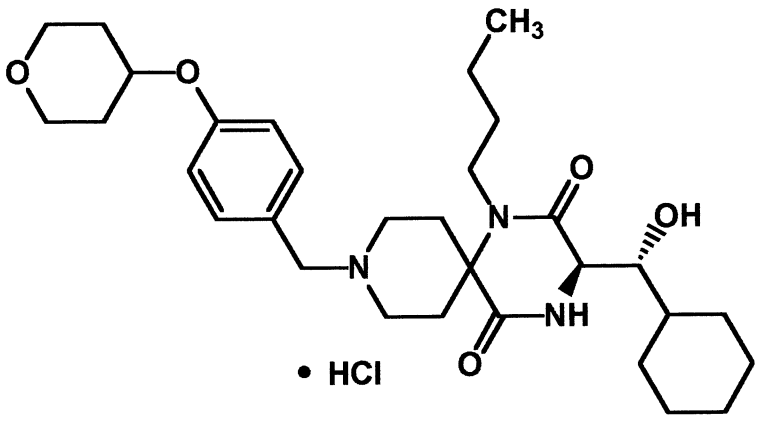
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 200 ）

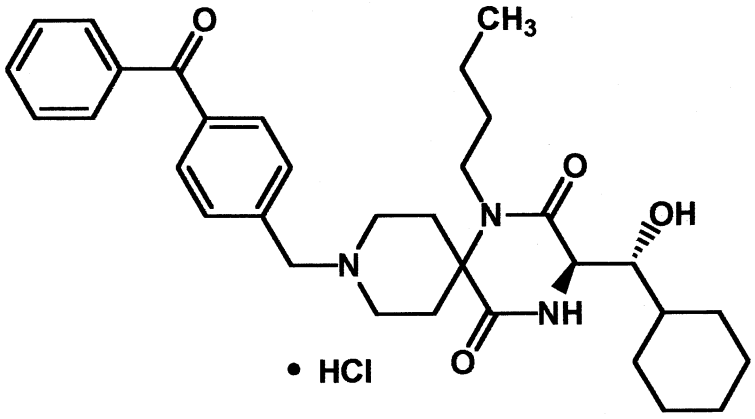


TLC：Rf 0.43（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.50-1.91 (m, 8H), 1.68-1.65 (m, 7H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

實施例 9 (10)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-苯羰基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.75（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.81-7.72 (m, 4H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.48

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

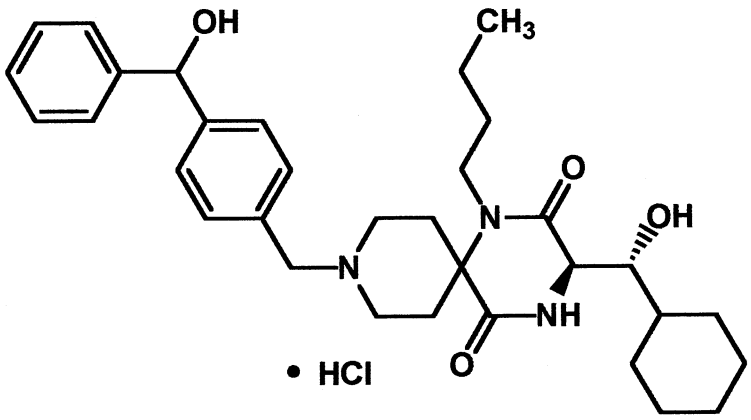
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 201 ）

(s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 3H), 3.33-3.17 (m, 2H), 2.51-2.31 (m, 3H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

實施例 9 (11)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.57（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.20 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.10 (m, 1 H), 2.48-1.91 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.44-1.14 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

實施例 9 (12)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

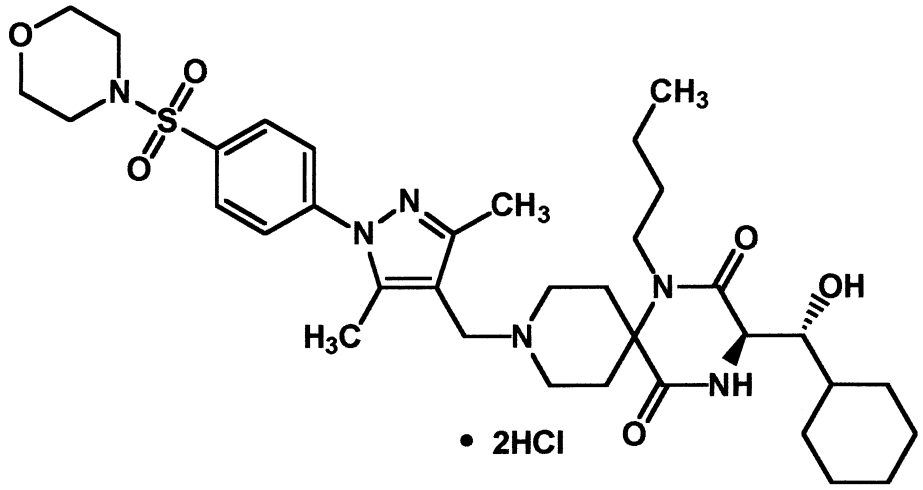
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 202 ）



TLC：Rf 0.49（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.35-3.18 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 4H), 2.66-2.34 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (13)

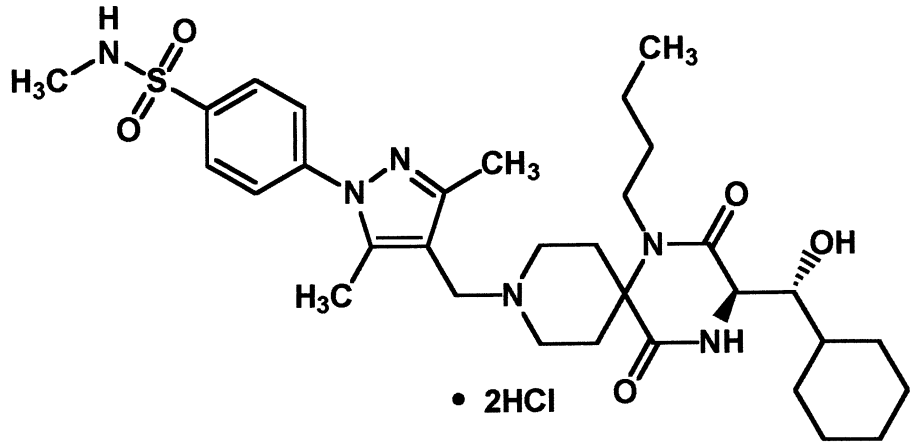
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 203 ）

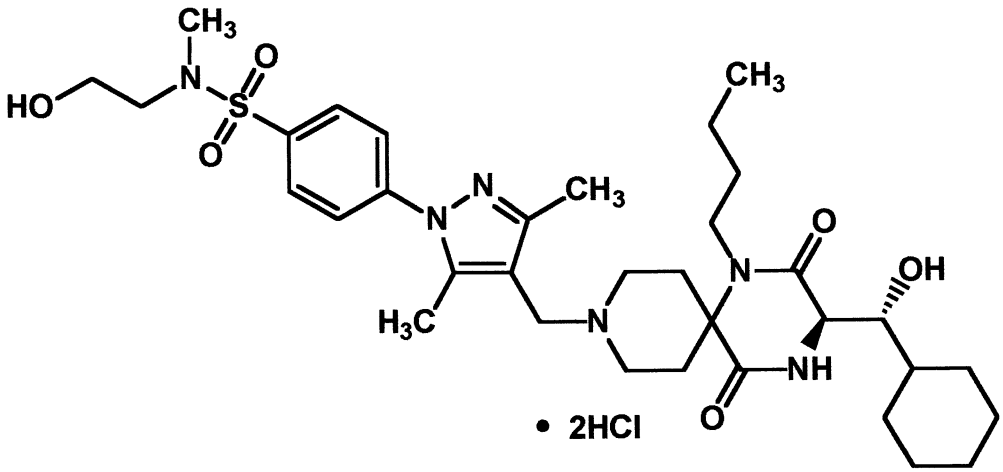


TLC：Rf 0.36（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.59-2.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 5H), 1.45-1.17 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

實施例 9 (14)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

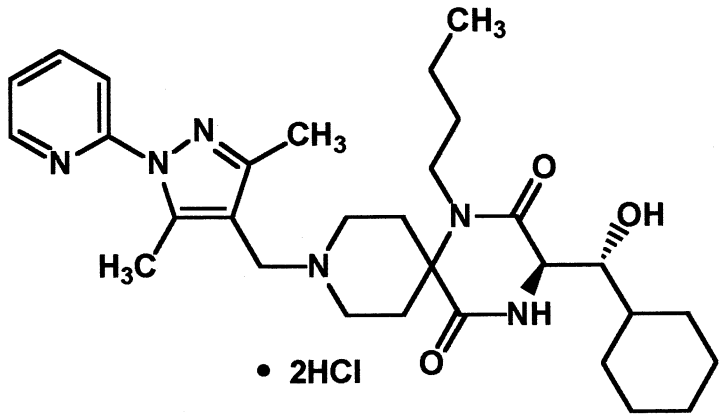
五、發明說明（ 204 ）

TLC：Rf 0.44（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.60-2.34 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (15)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.40（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.80-1.65 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

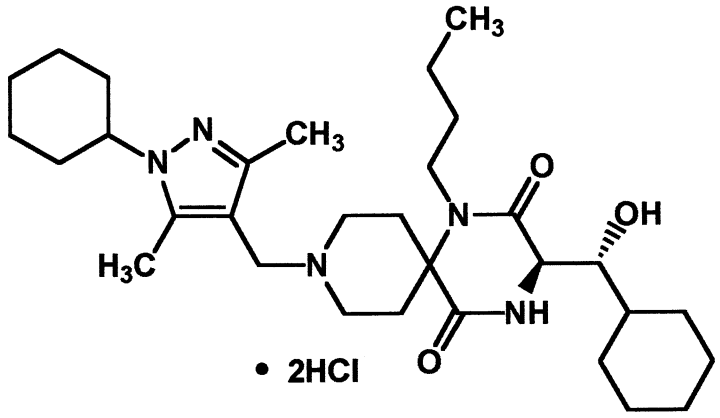
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 205 ）

5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

實施例 9 (16)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.34 (乙酸乙酯：甲醇=4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.32(m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.37-3.20 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 9H), 2.13-1.70 (m, 15H), 1.58-1.15 (m, 9H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

實施例 9 (17)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

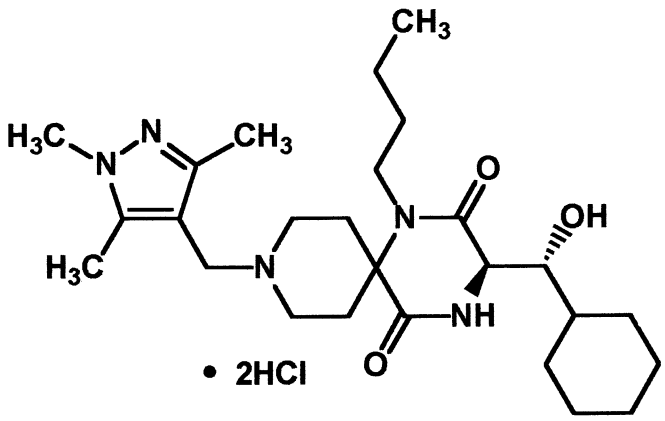
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 206 ）

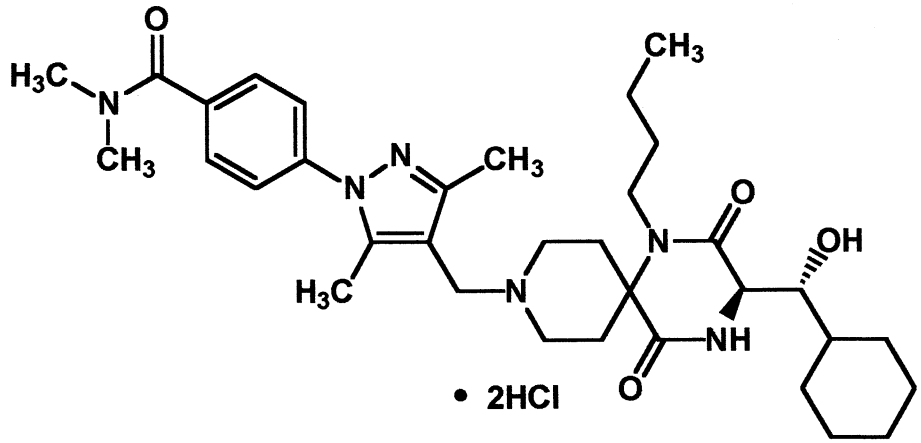


TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (18)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.19（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

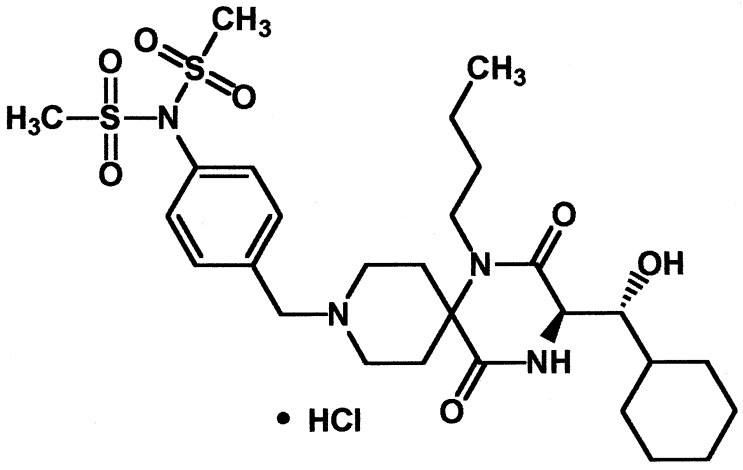
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 207 ）

NMR (CD_3OD)： δ 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01-0.88 (m, 5H)。

實施例 9 (19)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-貳-甲磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.47 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)： δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 5H), 3.46 (s, 6H), 2.55-1.90 (m, 6H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (20)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

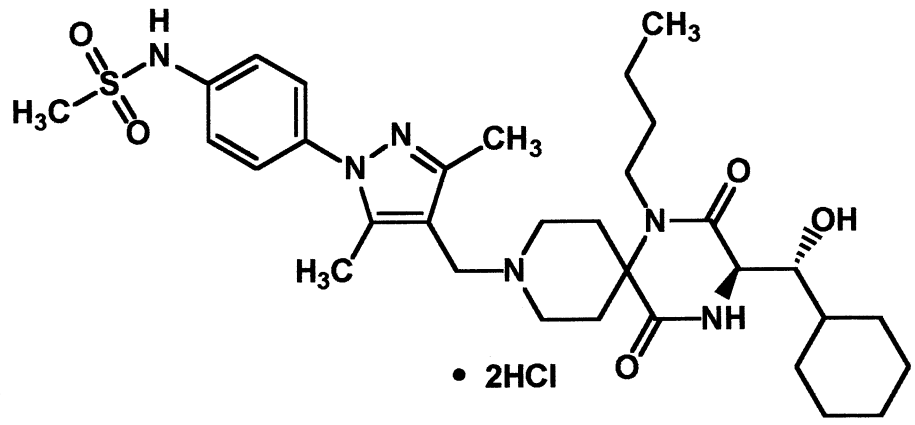
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 208 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.30（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.48-7.38 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.62-2.35 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (21)

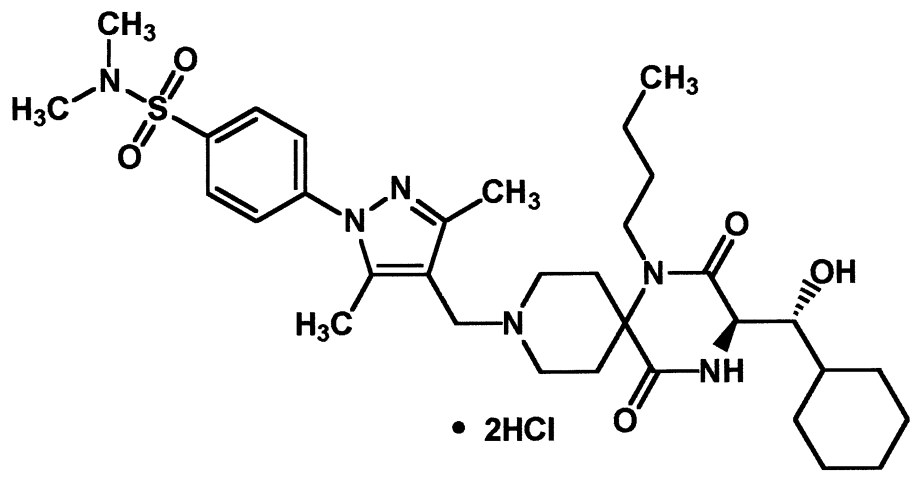
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 209 ）

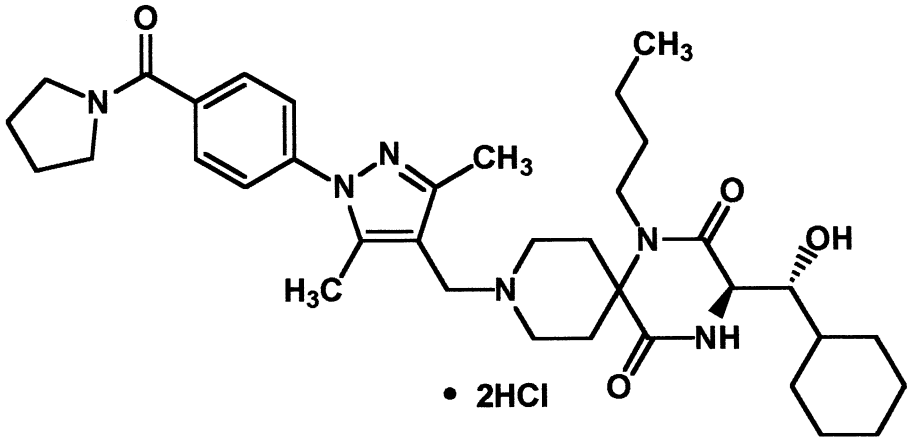


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.58-2.32 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21-1.90 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (22)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

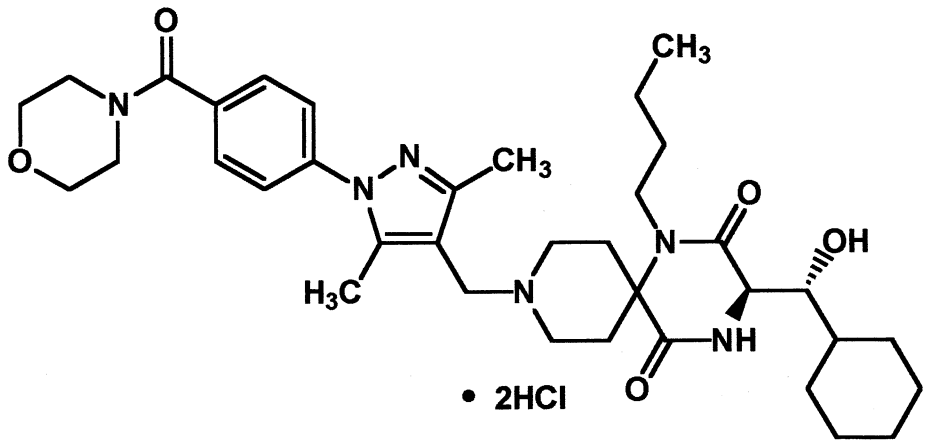
五、發明說明（ 210 ）

TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.65-3.47 (m, 3H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.87 (m, 7H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (23)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.65-7.57 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.85-3.46 (m, 12H), 3.34-3.17 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

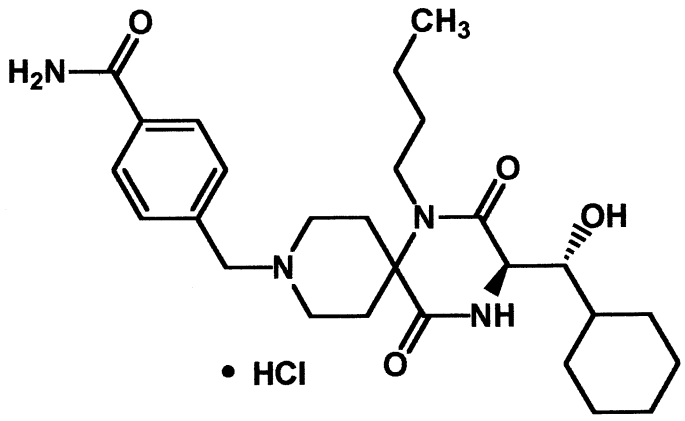
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 211 ）

實施例 9 (24)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-胺羰基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.40（乙酸乙酯：甲醇=3：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (25)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

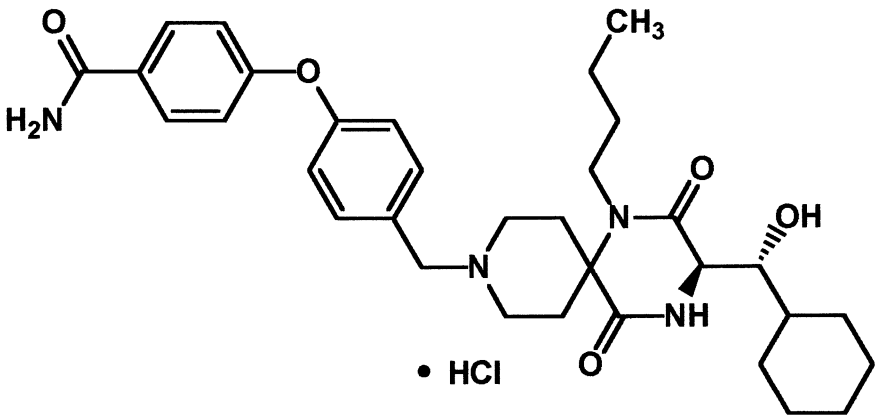
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 212 ）

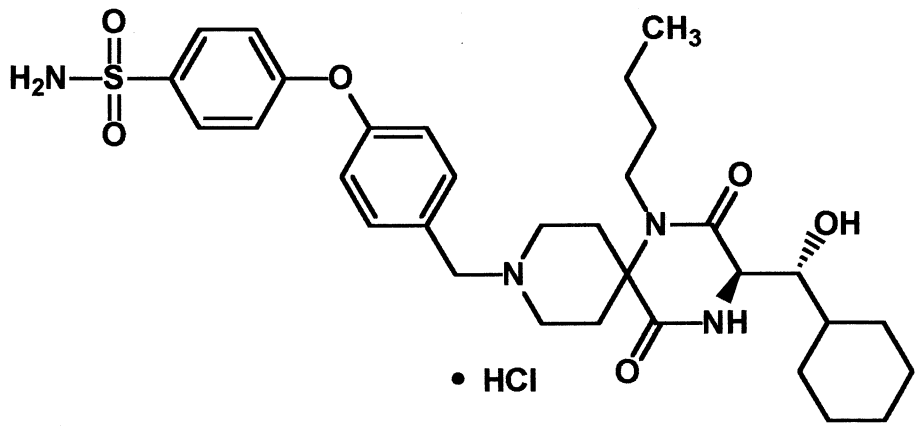


TLC：Rf 0.25（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.33- 2.99 (m, 2H), 2.54-1.88 (m, 6H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 5H)。

實施例 9 (26)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

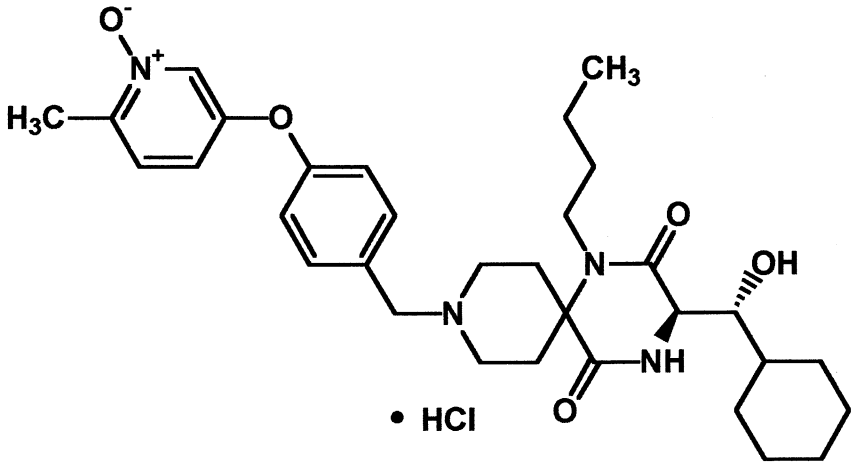
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 213 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.32- 3.14 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 5H)。

實施例 9 (27)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.62（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.51 (s, 1H), 7.80-7.56 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.36-3.18 (m, 2H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

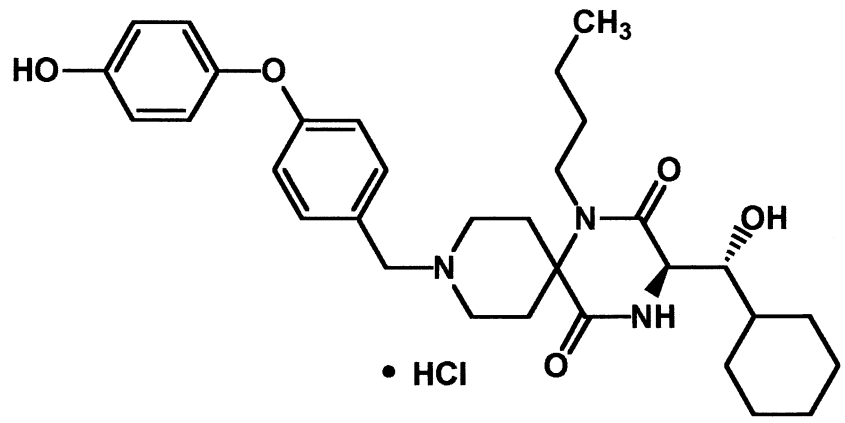
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 214 ）

實施例 9 (28)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67-3.39 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.18-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.51-1.05 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (29)

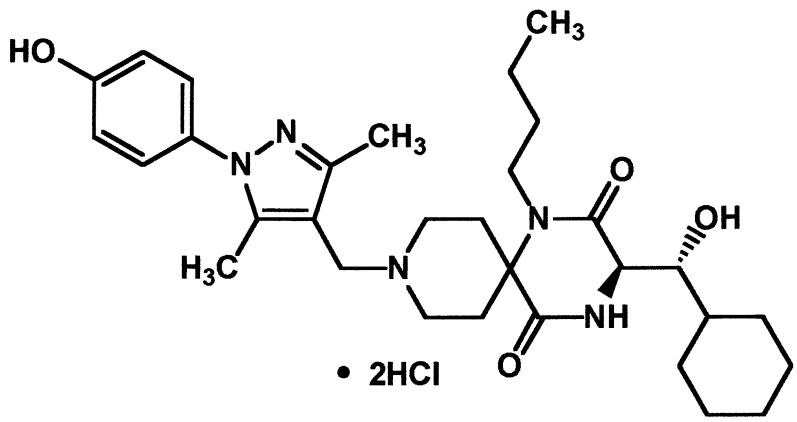
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羥基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 215 ）

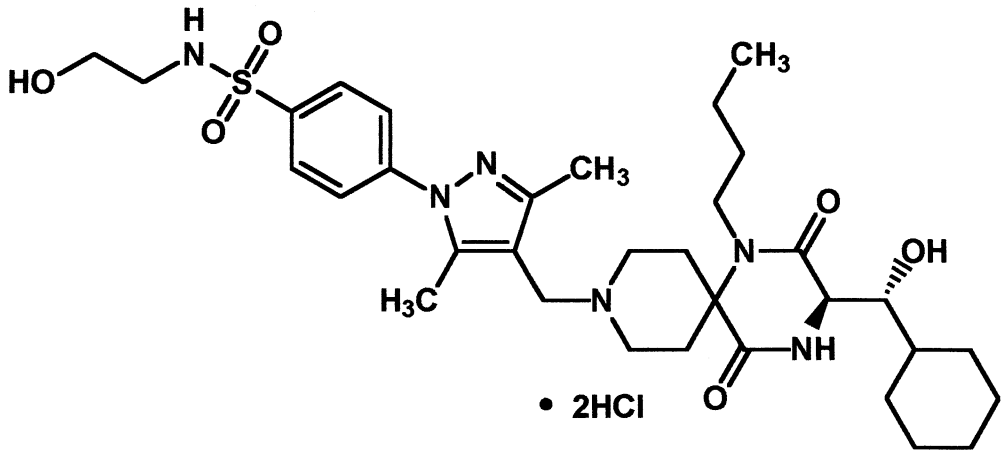


TCL：Rf 0.25（氯仿：甲醇 = 10：1）

NMR (CD_3OD)：δ 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.52-1.05 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (30)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.32（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

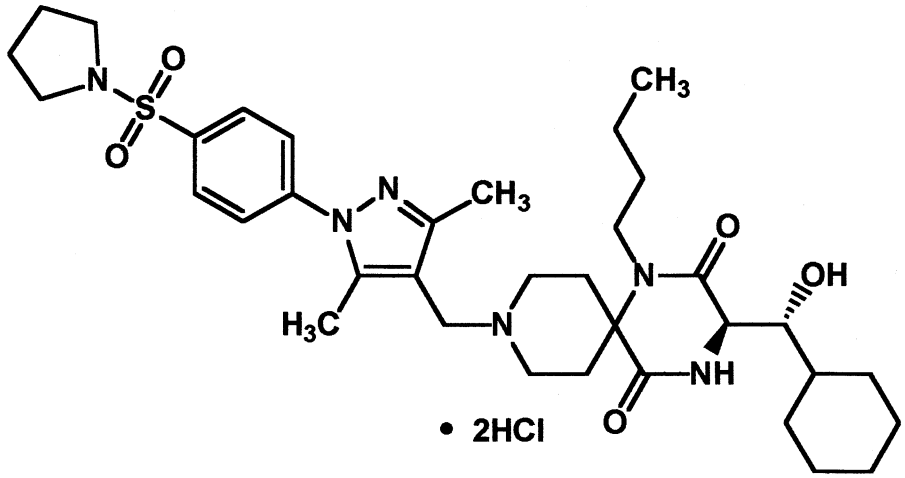
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 216 ）

NMR (CD_3OD)： δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 5H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58-2.30 (m , 3H), 2.46 (s , 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (31)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.59（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)： δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 9H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (32)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

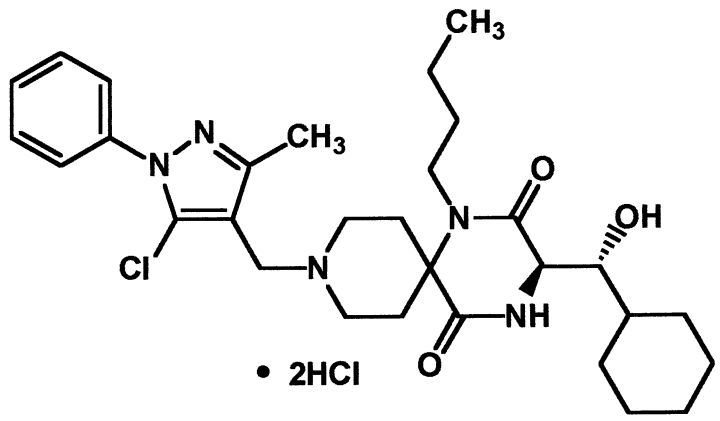
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 217 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基-甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.52（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.62-7.46 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.66-3.47 (m, 3H), 3.39-3.13 (m, 2H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.54-1.13 (m, 6H), 1.03-0.81 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (33)

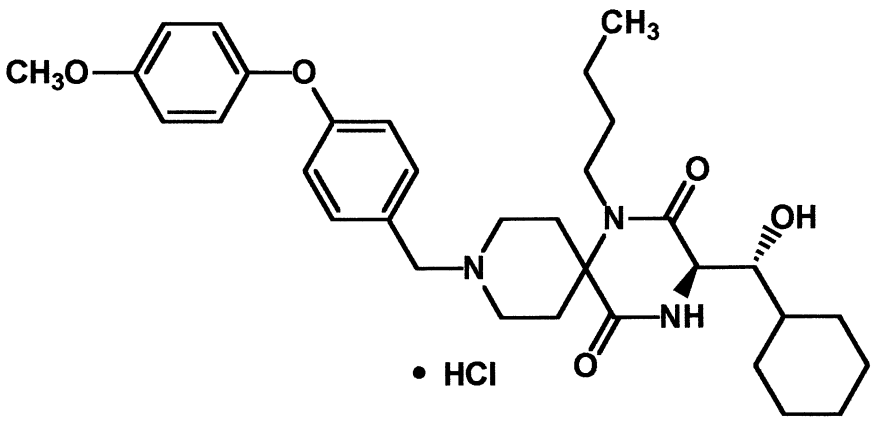
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 218 ）

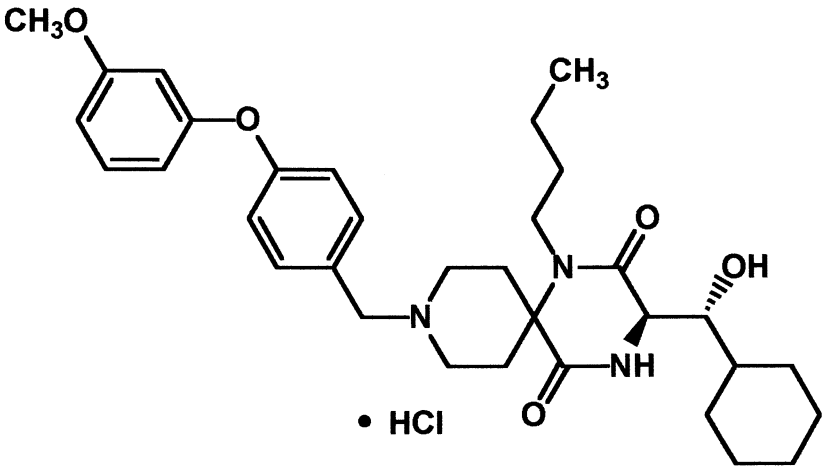


TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (34)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3 甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

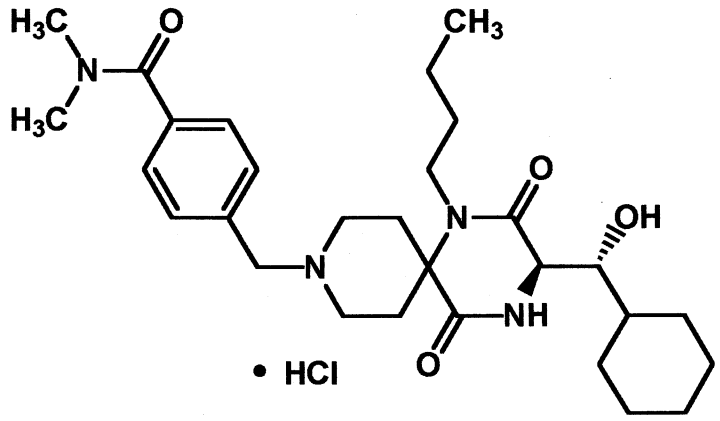
五、發明說明（ 219 ）

TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (ddd, J = 8.7, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.55-2.23 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (35)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.43（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.53-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

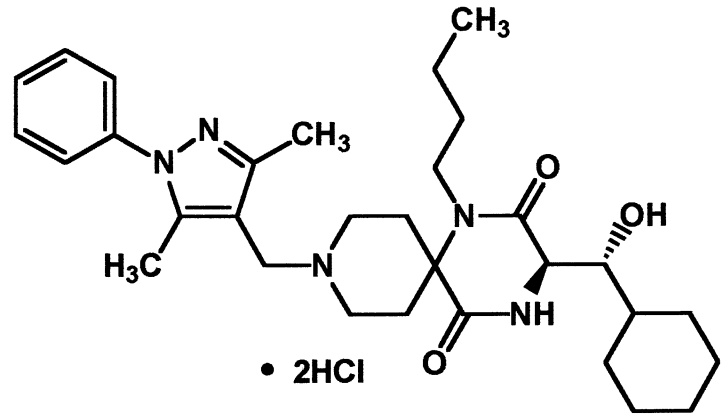
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 220 ）

0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (36)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.63-7.43 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 9H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.83-1.58 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (37)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

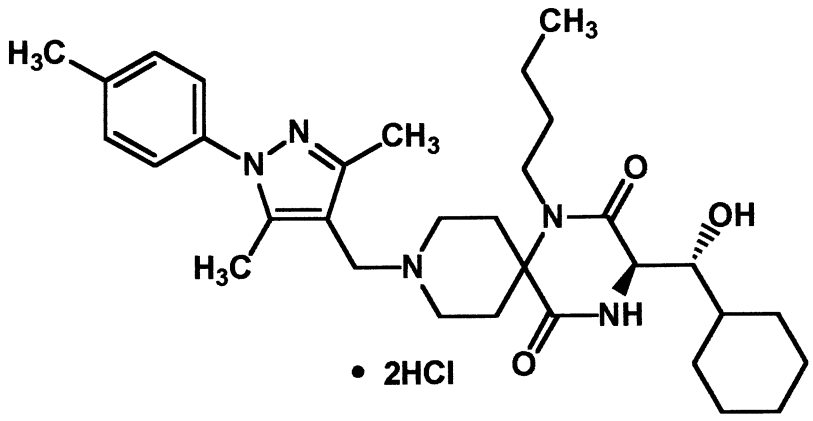
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 221 ）

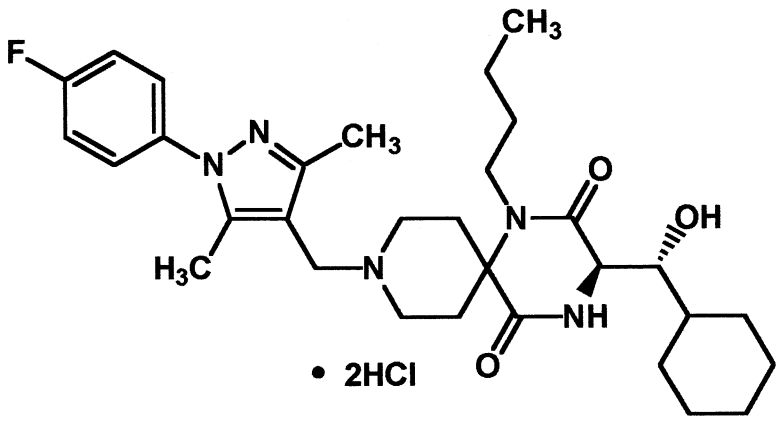


TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 3.35-3.06 (m, 2H), 2.63-2.26 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (38)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.49（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

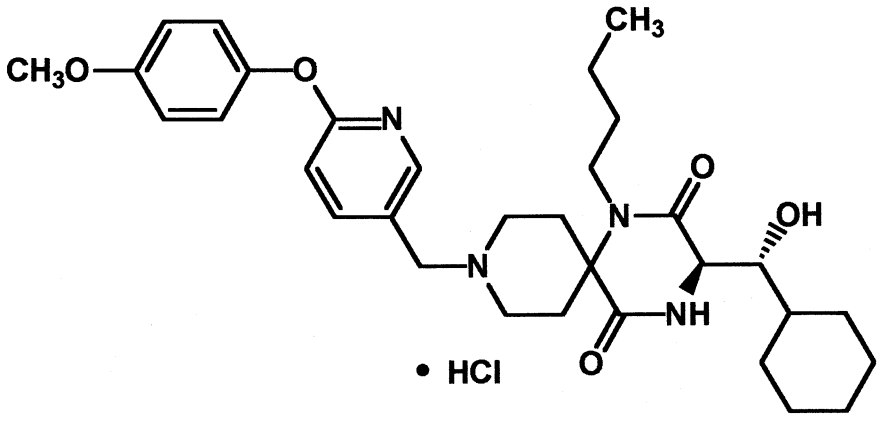
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 222 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.50 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.07 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (39)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-(4-甲氧苯氧基)吡啶-3-基-甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.38 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.36 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 5H)。

實施例 9 (40)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

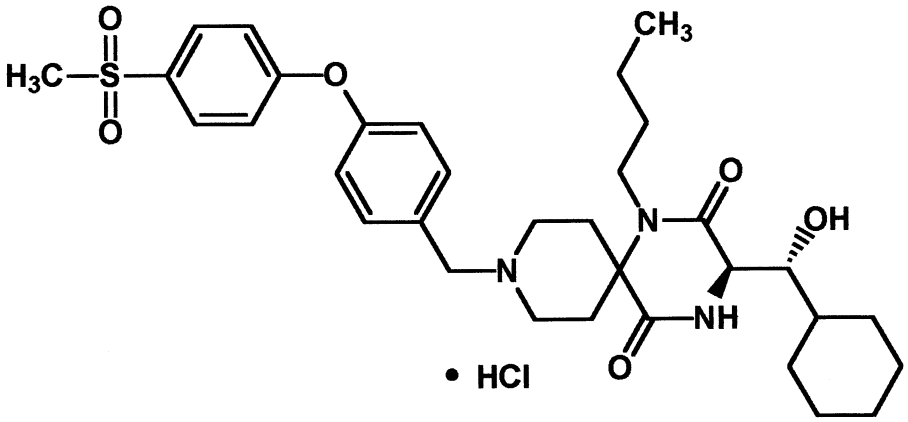
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 223 ）

(4-(4-甲基磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.46（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.54- 2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (41)

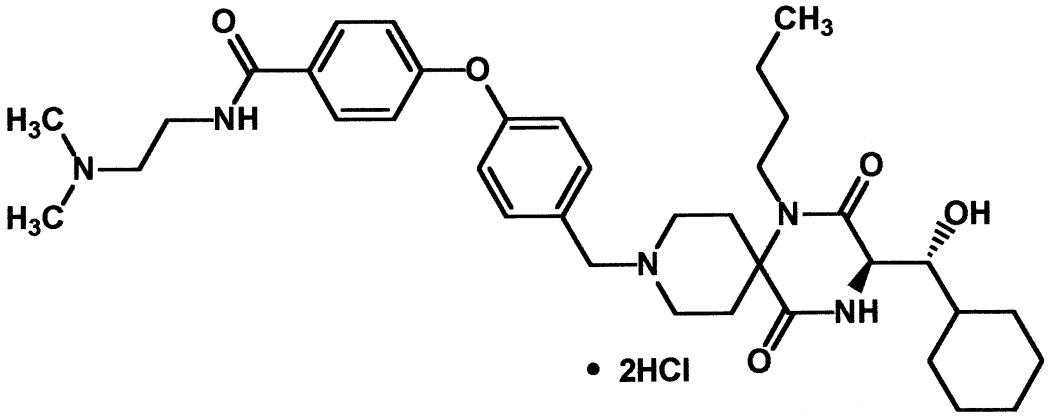
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 224 ）

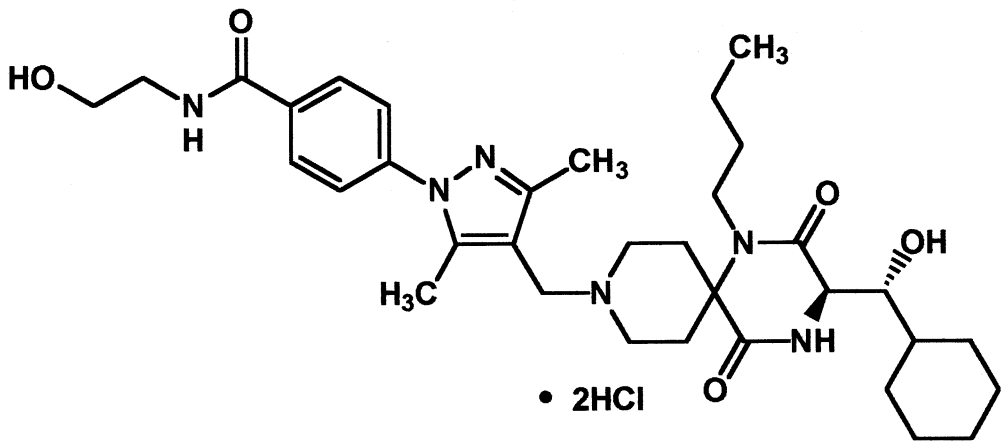


TLC：Rf 0.15（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.38 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.56-2.28 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.46-1.14 (m, 6H), 1.02-0.84 (m, 5H)。

實施例 9 (42)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.46（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

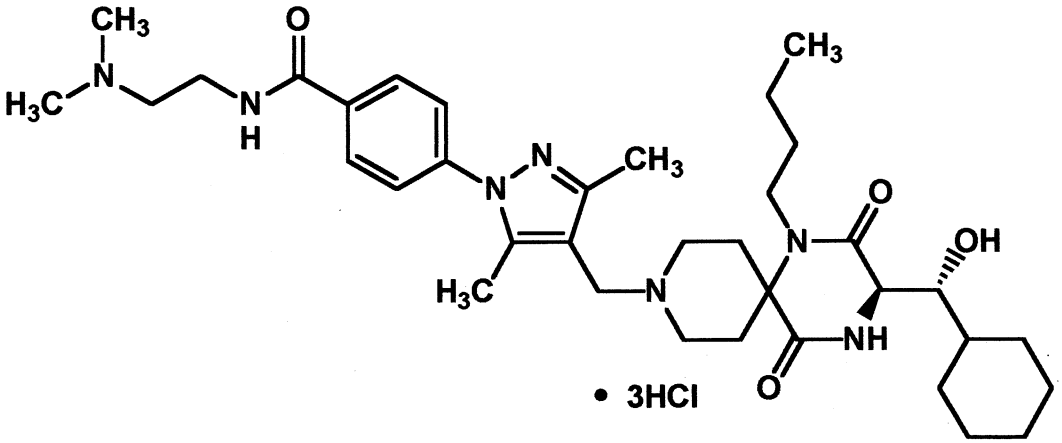
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 225 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72-3.48 (m, 5H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.60-2.30 (m , 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22-1.88 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (43)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.14（氯仿：甲醇：28%氨水=200：20：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 3H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.63-2.35 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

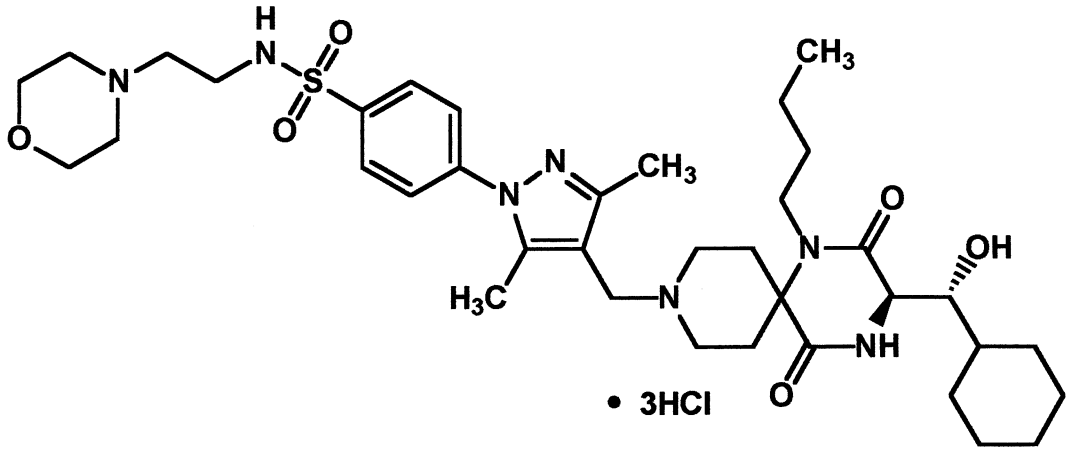
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 226 ）

實施例 9 (44)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.42 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 6H), 3.20-3.16 (m, 6H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 5H)。

實施例 9 (45)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

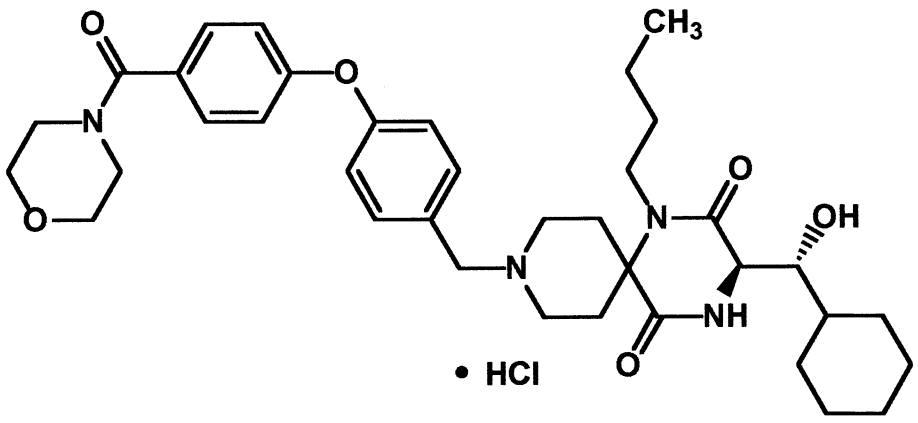
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 227 ）

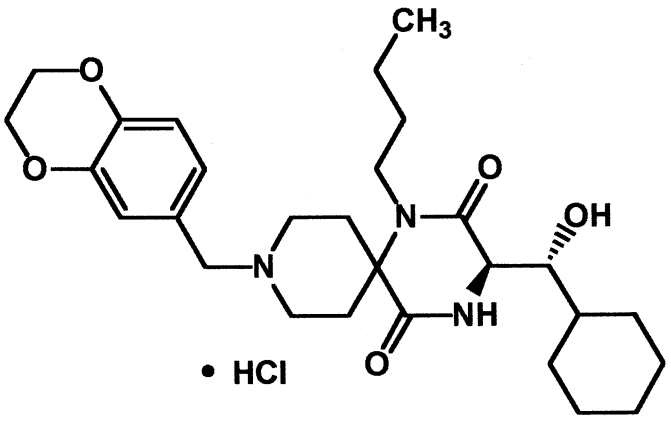


TLC：Rf 0.31（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.06 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82-3.40 (m, 12H), 3.38-3.12 (m, 2H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (46)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．鹽酸鹽



TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

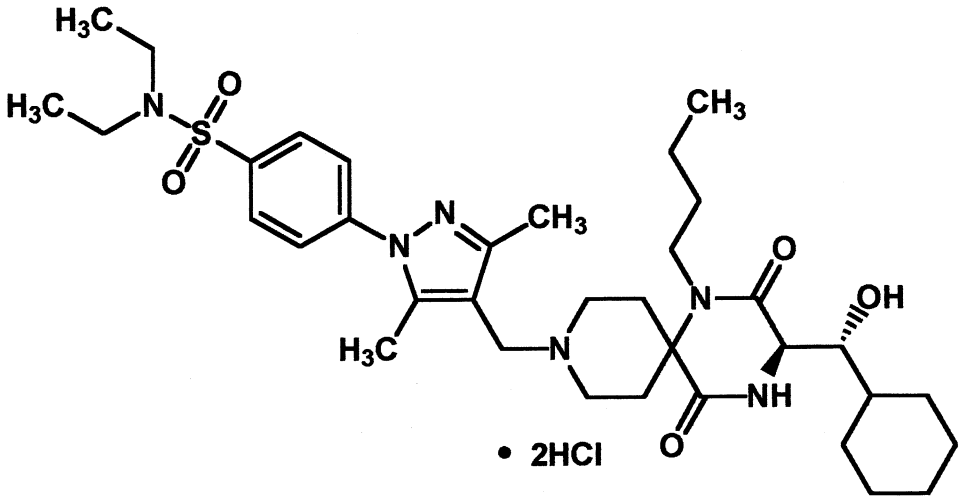
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 228 ）

2H), 4.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.50-1.86 (m, 6H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.50-1.04 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (47)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.34-3.14 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (48)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

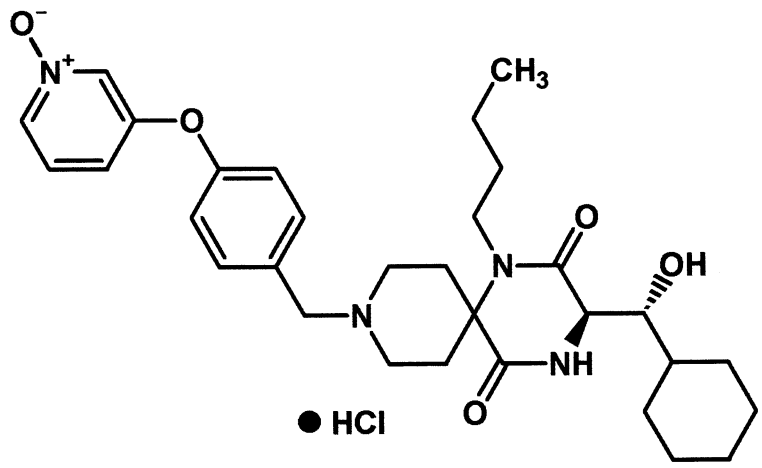
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 229 ）

(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.10（乙酸乙酯：甲醇=3：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.48-8.37 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (49)

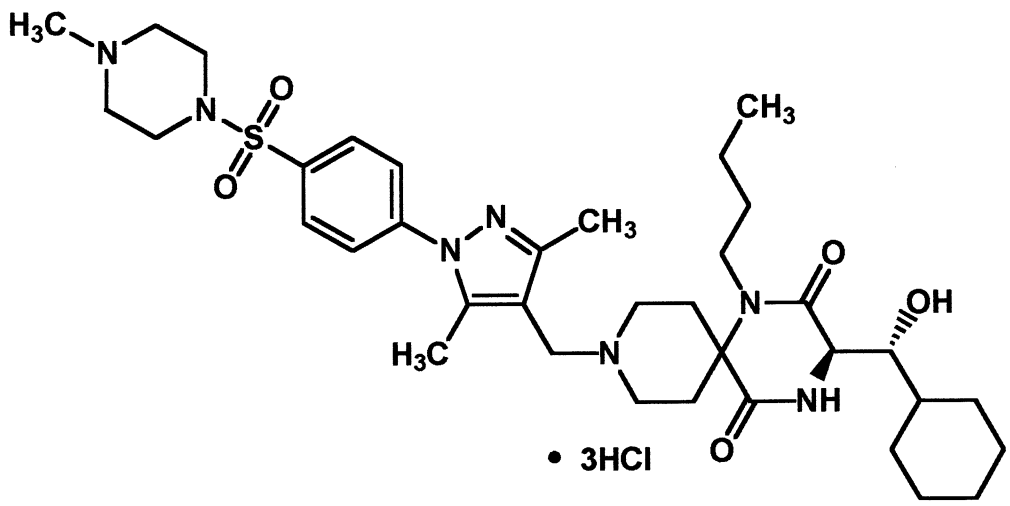
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 230 ）

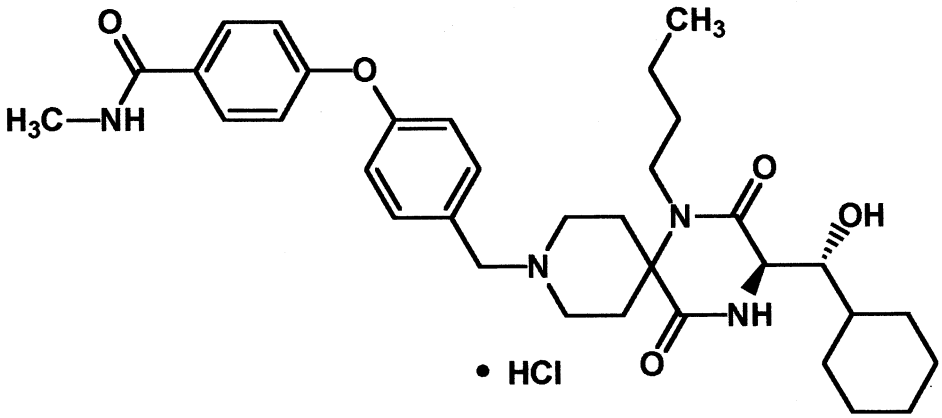


TLC：Rf 0.34（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 5H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.56-1.10 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (50)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

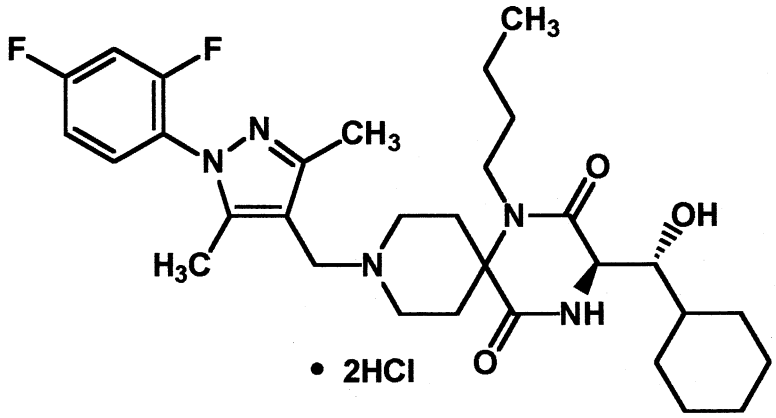
五、發明說明（ 231 ）

TLC：Rf 0.44（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.28- 3.16 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (51)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.63（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.56 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-1.88 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (52)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

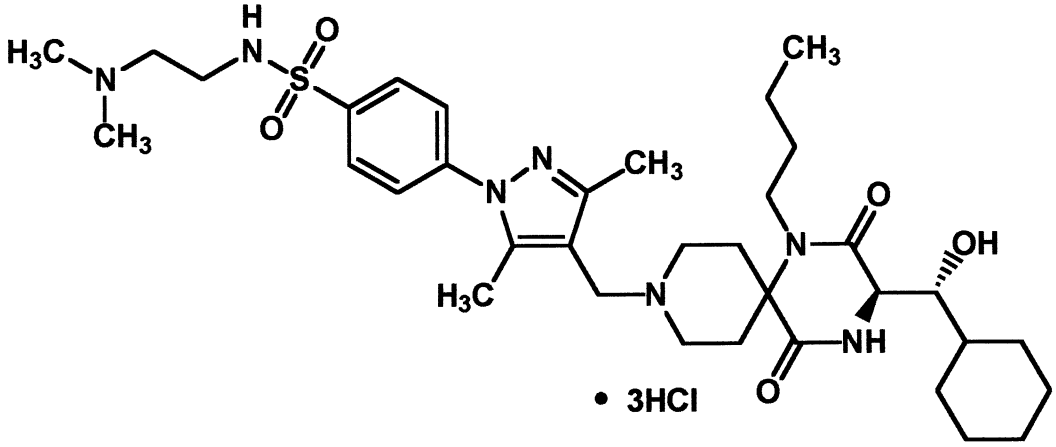
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 232 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



TLC：Rf 0.21（氯仿：甲醇：28%氨水=100：10：1）；NMR (CD_3OD)：δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.40-3.22 (m, 6H), 2.96 (s, 6H), 2.74-2.38 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (53)

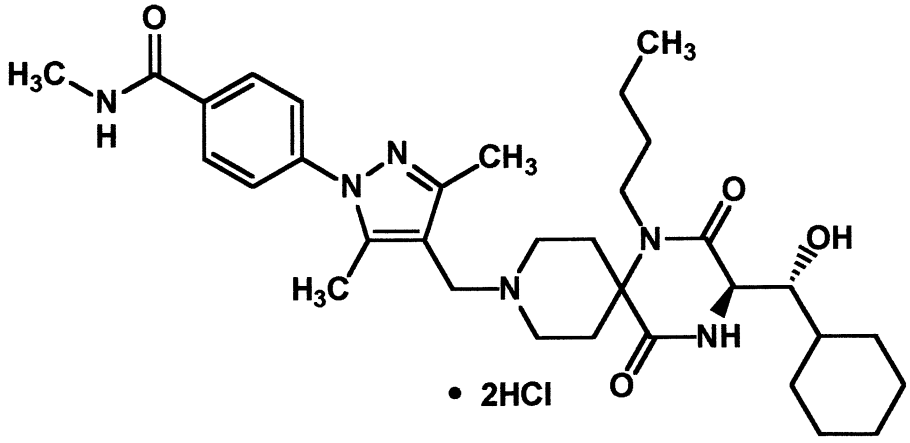
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 233 ）

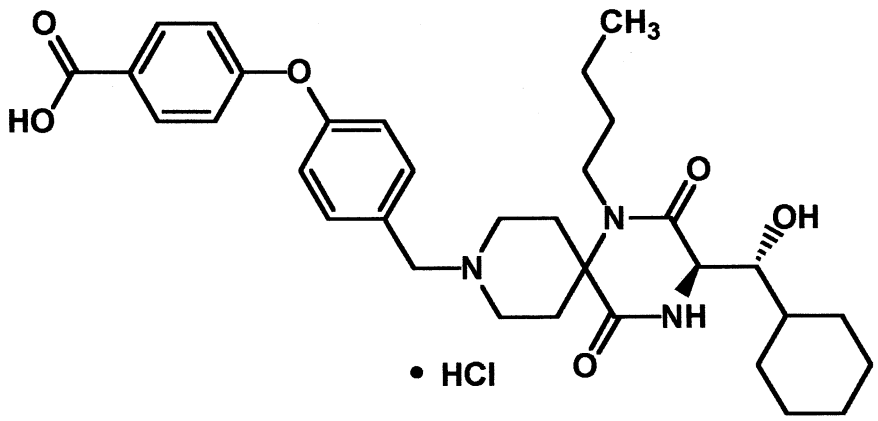


TLC：Rf 0.21（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.37-3.20 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63-2.33 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

實施例 9 (54)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.43（氯仿：甲醇=5：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

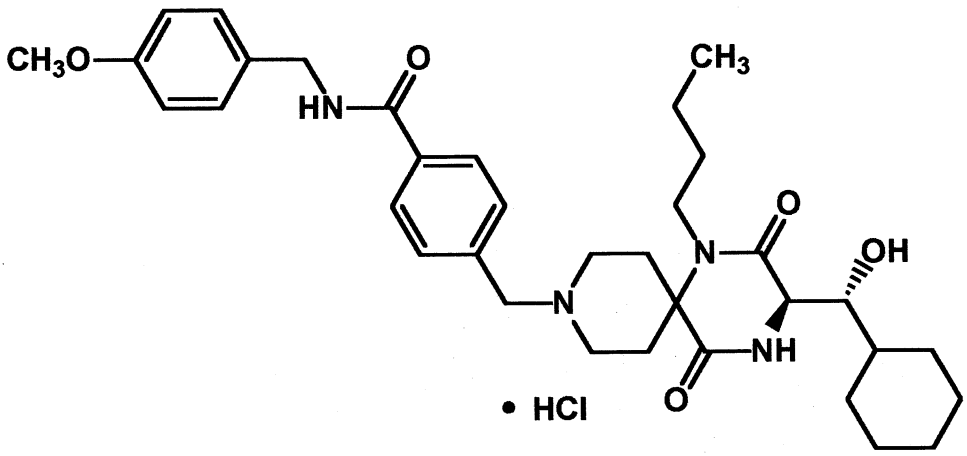
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 234 ）

NMR (CD_3OD)： δ 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-1.86 (m, 6H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.16 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (55)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)： δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

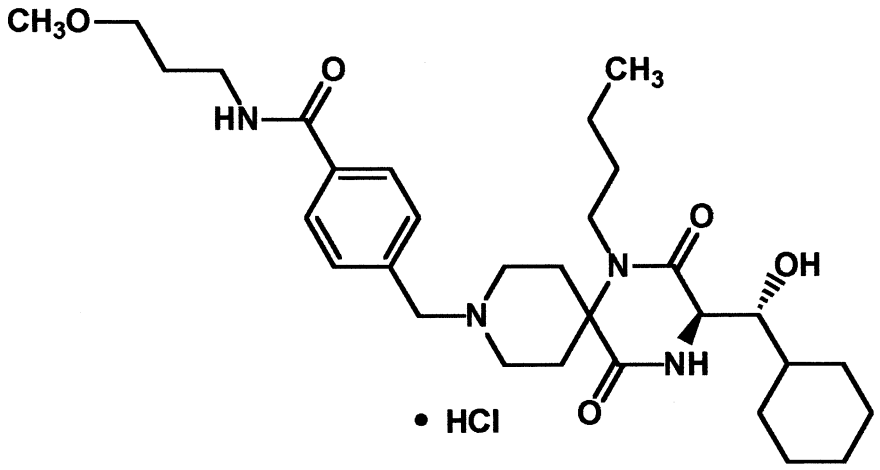
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 235 ）

J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (56)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.27 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-1.60 (m, 13H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (57)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

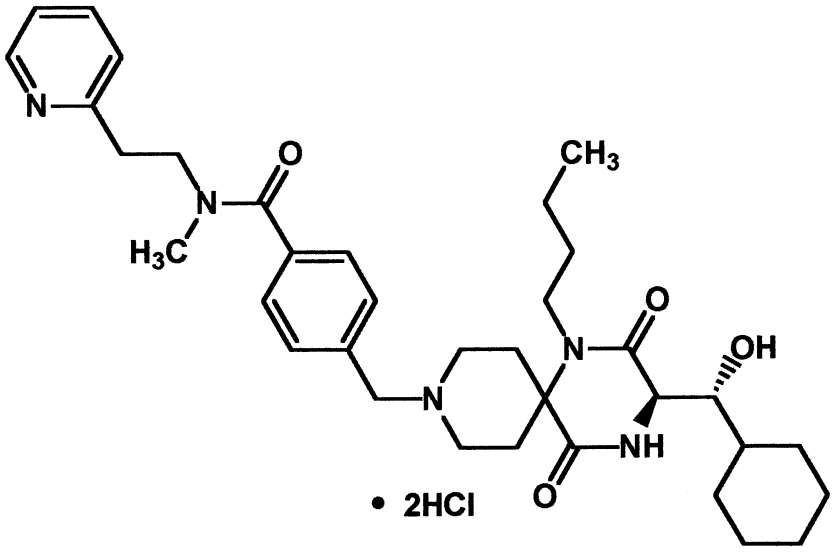
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 236 ）



TLC：Rf 0.22（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.80 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (58)

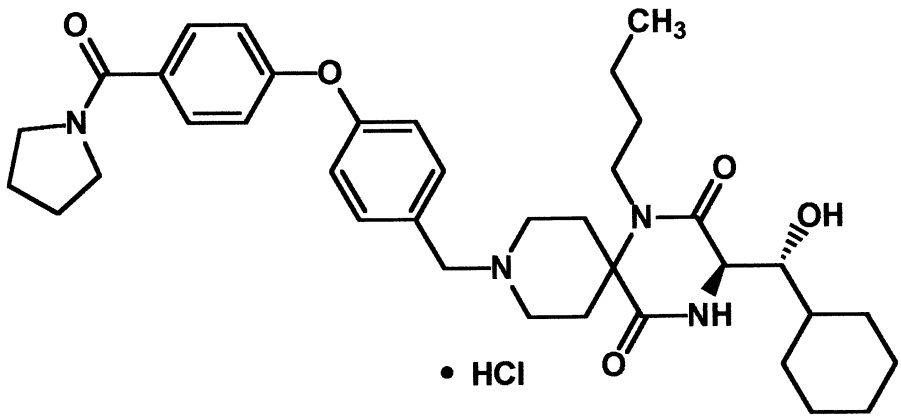
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 237 ）

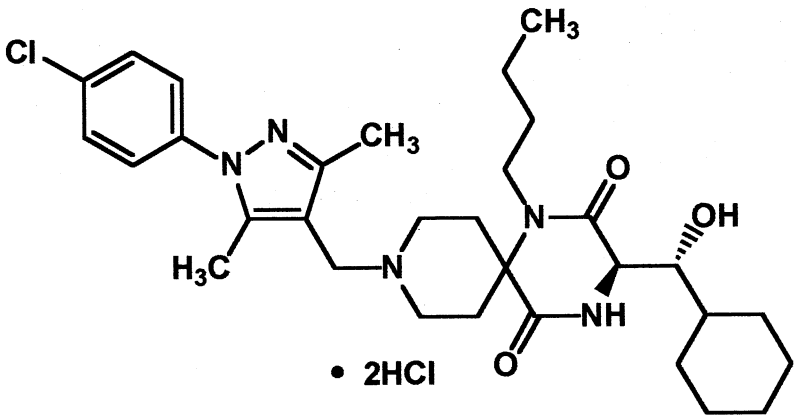


TLC：Rf 0.41（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.59-7.56 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 7H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.51-2.11 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

實施例 9 (59)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.51（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

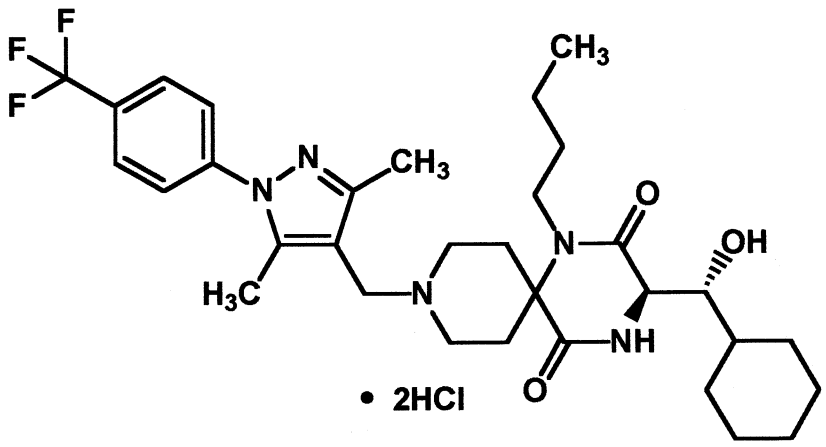
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 238 ）

Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (60)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.62-2.28 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.56-1.06 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (61)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

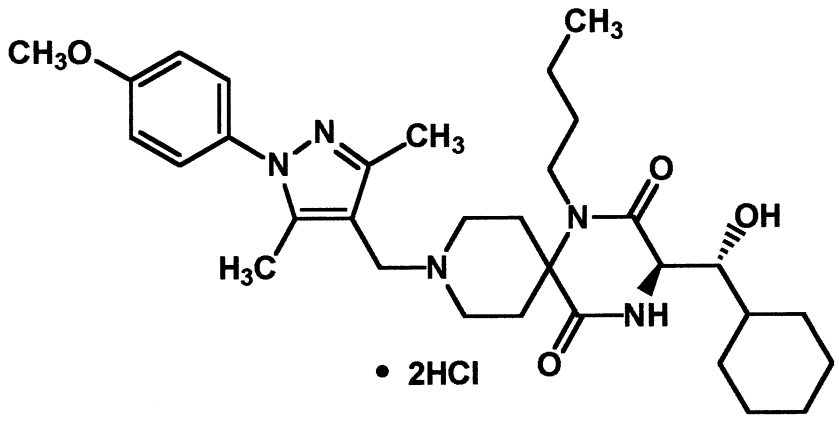
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 239 ）

(3,5-二甲基-1-(4-(甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.44（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.64-2.30 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (62)

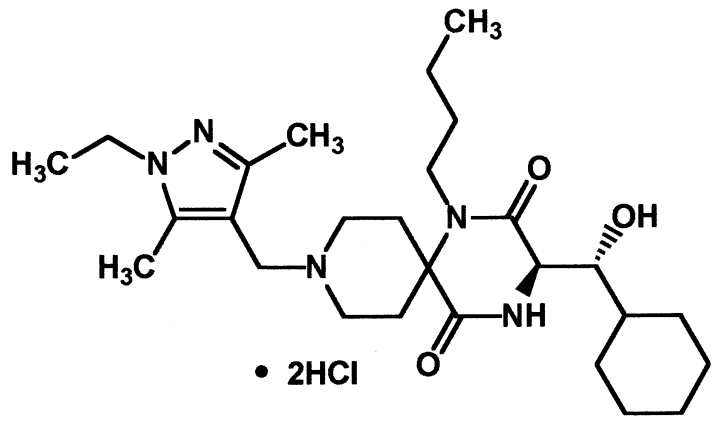
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 240 ）

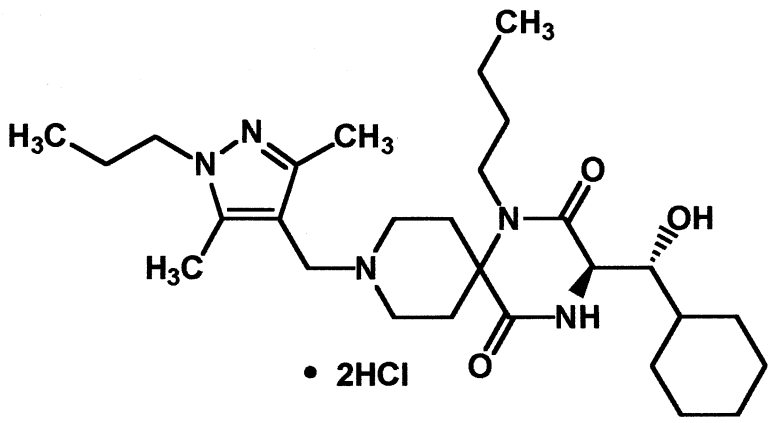


TLC：Rf 0.27（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.28 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.70-2.34 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (63)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.31（氯仿：甲醇=10：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

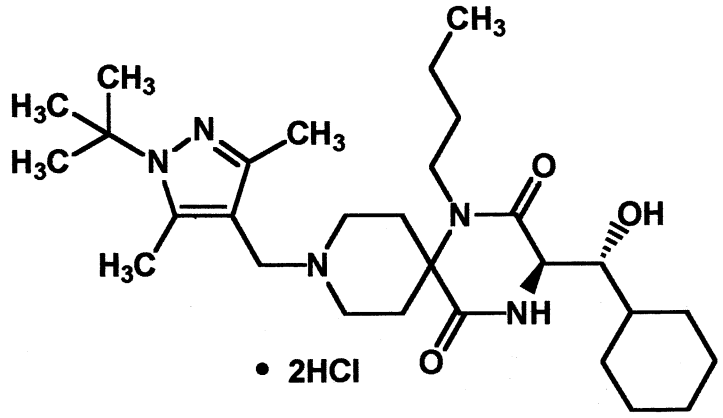
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 241 ）

NMR (CD_3OD)：δ 4.28 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 10H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 9 (64)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.33（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.26 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.64-2.40 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.72 (s, 9H), 1.54-1.16 (m, 6H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (65)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

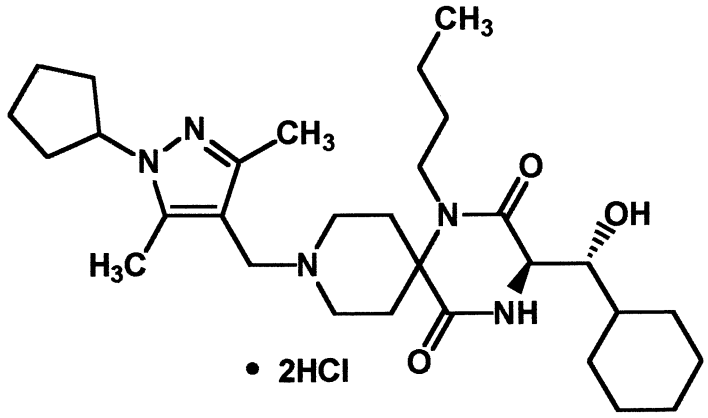
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 242 ）

(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

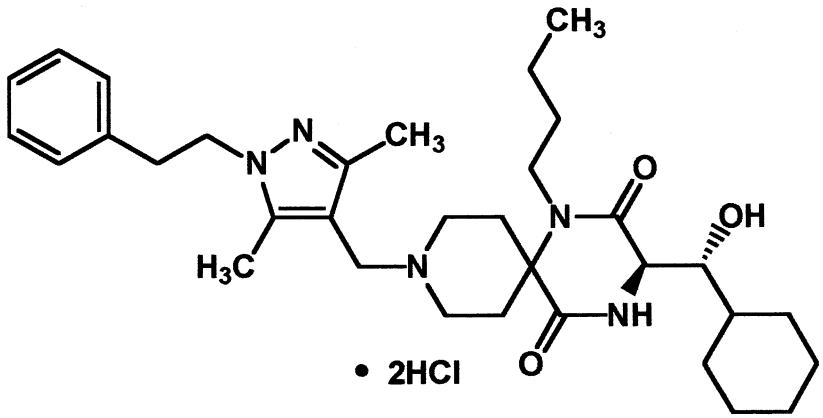


TLC：Rf 0.33（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.27 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28-1.60 (m, 16H), 1.58-1.10 (m, 6H), 1.08-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (66)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

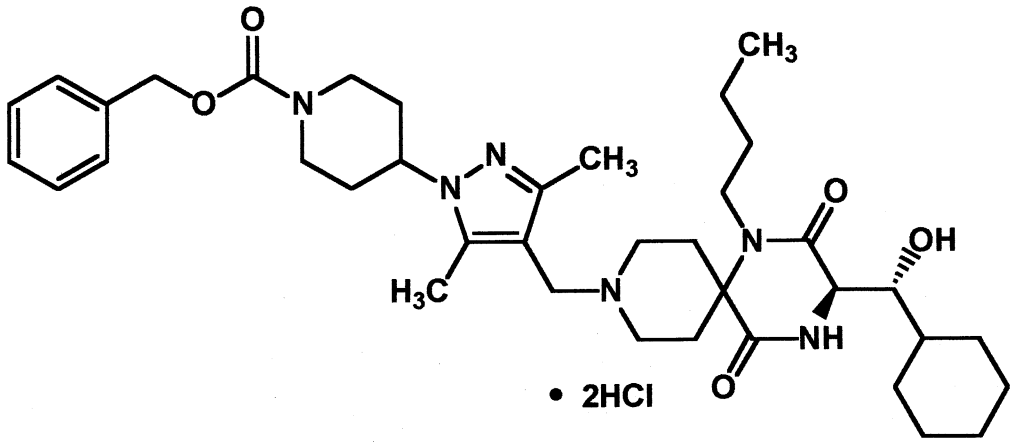
五、發明說明（ 243 ）

TLC：Rf 0.25（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.36-7.18 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 2H), 4.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72-3.46 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 4H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66-2.34 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (67)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.40（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.42-7.25 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.67-2.30 (m, 9H), 2.20-1.85 (m, 7H), 1.83-1.58 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

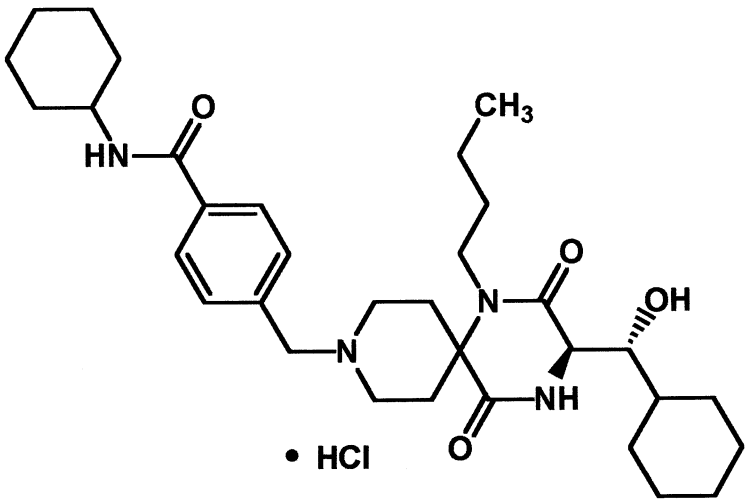
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 244 ）

實施例 9 (68)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.45（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92-3.69 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.17-1.58 (m, 14H), 1.51-1.08 (m, 10H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (69)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

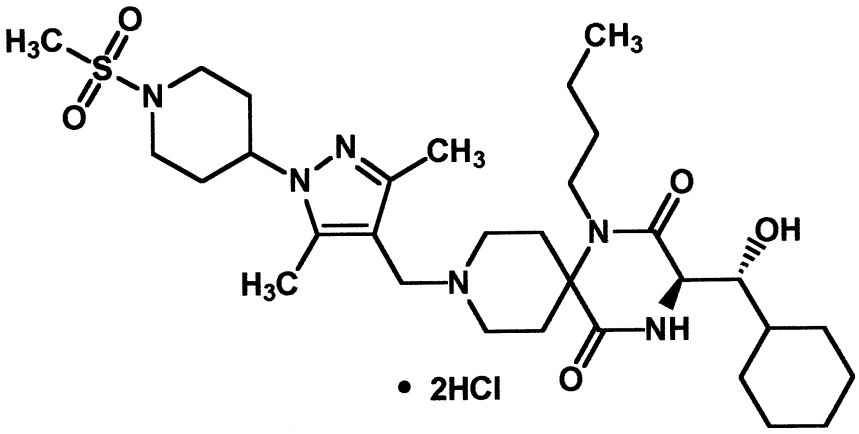
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 245 ）

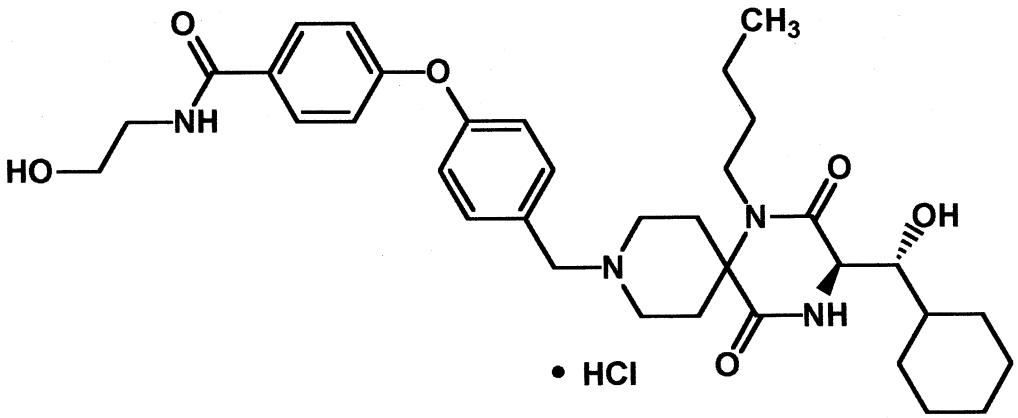


TLC：Rf 0.26（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 4.48 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05-3.83 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26-1.88 (m, 7H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (70)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=5：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

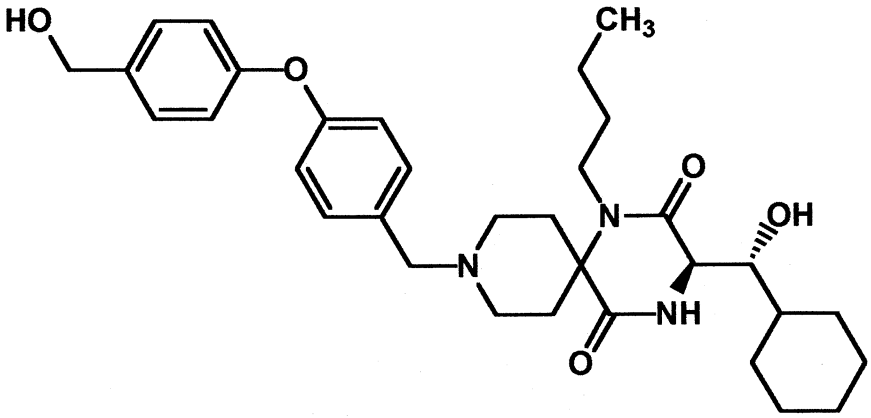
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 246 ）

NMR (CD_3OD)：δ 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-1.84 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 9 (71)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



TLC：Rf 0.37（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.30-2.88 (m, 5H), 2.31-1.81 (m, 6H), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.55-1.05 (m, 6H), 1.05-0.83 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 10

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

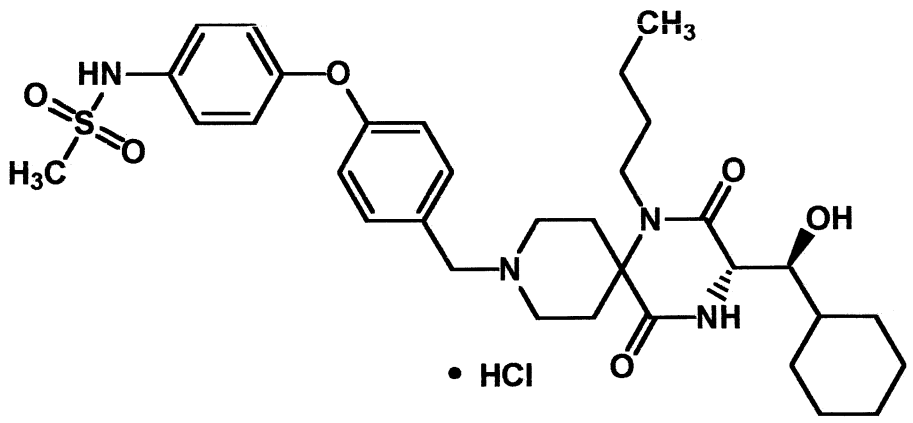
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 247 ）

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



將參考例3中製造之化合物以參考例3(9)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以4-(4-甲磺醯胺基苯氧基)苯甲醛取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.54（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, j = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 3H), 3.30- 3.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.52-2.28 (m, 3H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

實施例 11

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

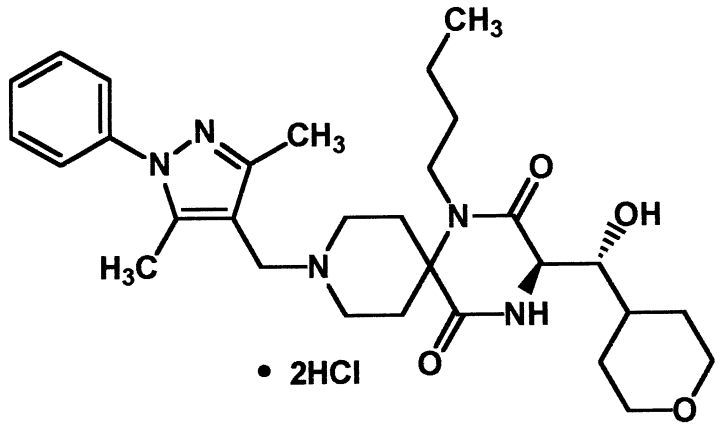
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 248 ）



將參考例 3 中製造之化合物以參考例 3(4)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以 4-甲醯基-3,5-二甲基-1-苯基吡唑取代，並進行與實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.31（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.67-7.56 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 3H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2. 16-2.01 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.50-1.17 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 11 (1)至 11 (5)

4-甲醯基-3,5-二甲基-1-苯基吡唑以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例 11 同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

實施例 11 (1)

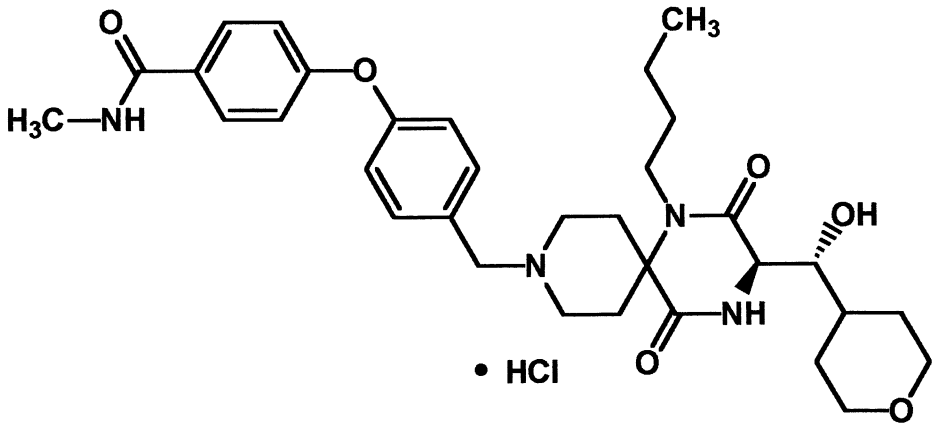
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 249 ）

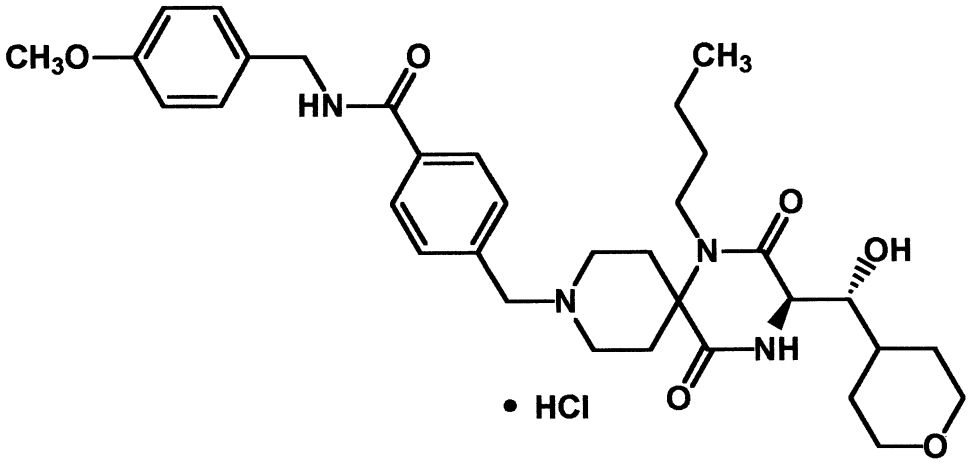


TLC：Rf 0.28（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.51-2.28 (m, 3H), 2.16-1.69 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 11 (2)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

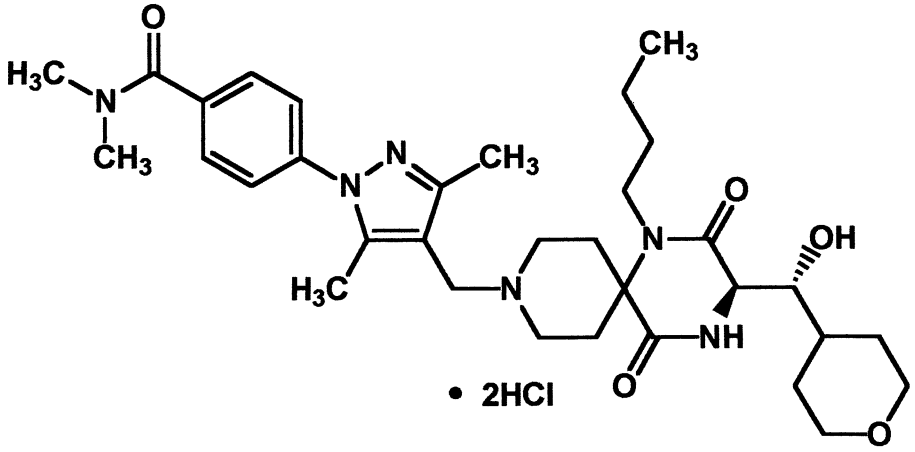
五、發明說明（ 250 ）

TLC：Rf 0.36（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.50-1.70 (m, 8H), 1.39-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 11 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.55（氯仿：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.50-1.15 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

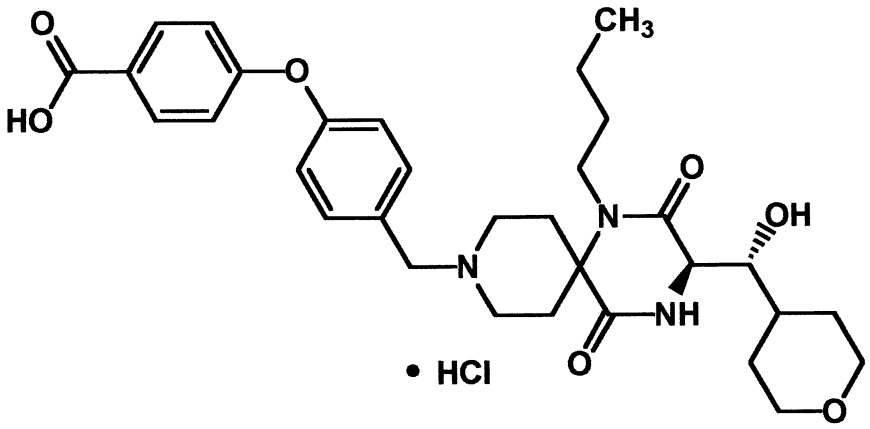
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 251 ）

實施例 11 (4)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.30 (氯仿：甲醇=4：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.34 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.52-1.69 (m, 8H), 1.50-1.18 (m, 5H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 11 (5)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺基苯氧基)苯甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

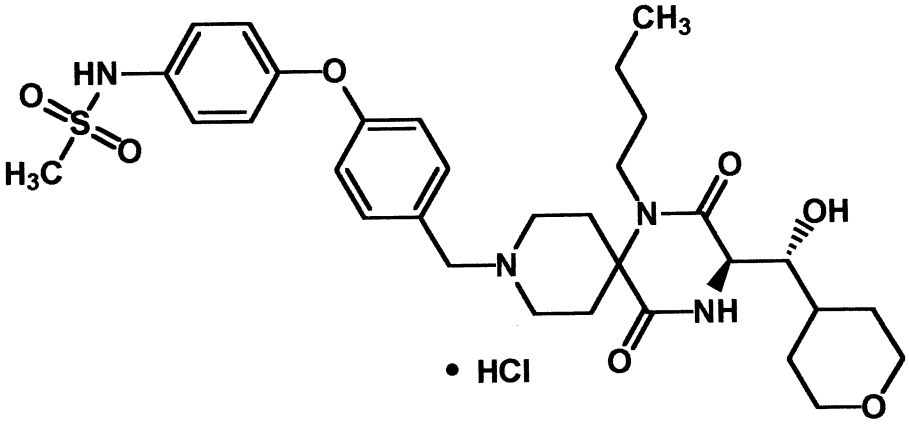
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 252 ）

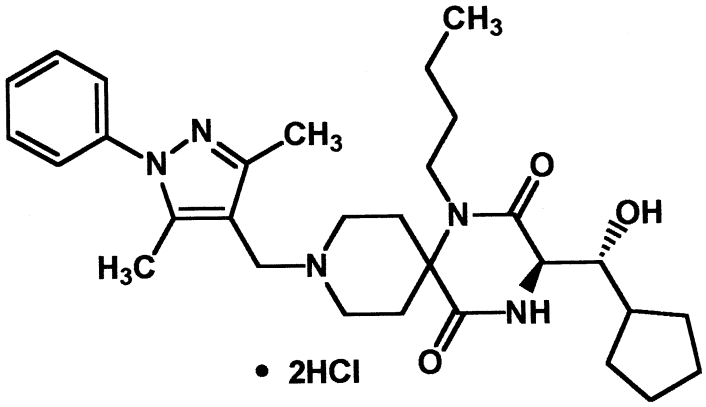


TLC：Rf 0.35（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.51-2.26 (m, 3H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 12

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



將參考例 3 中製造之化合物以參考例 3(5)製造之化合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 253 ）

物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以4-甲醯基-3,5-二甲基-1-苯基吡唑取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.45（乙酸乙酯：甲醇=4：1）；

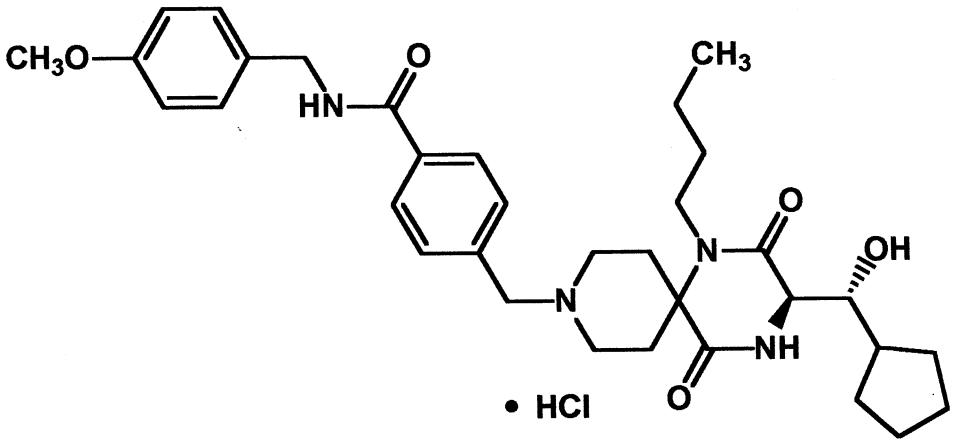
NMR (CD_3OD)：δ 7.64-7.51 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.12 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.74-1.15 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例12(1)至12(3)

4-甲醯基-3,5-二甲基-1-苯基吡唑以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例12同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

實施例12(1)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

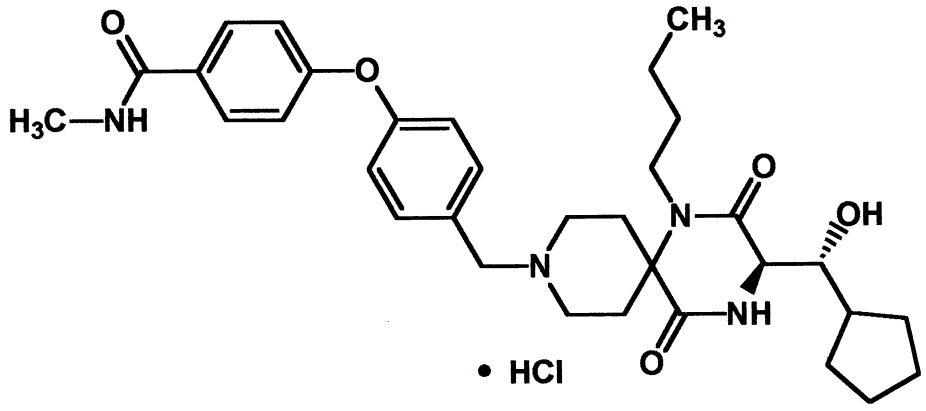
五、發明說明（ 254 ）

TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.02 (m, 5H), 2.58-2.04 (m, 5H), 2.00-1.06 (m, 12H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 12 (2)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.25（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.60-2.06 (m, 5H), 2.00-1.08 (m, 12H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 12 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

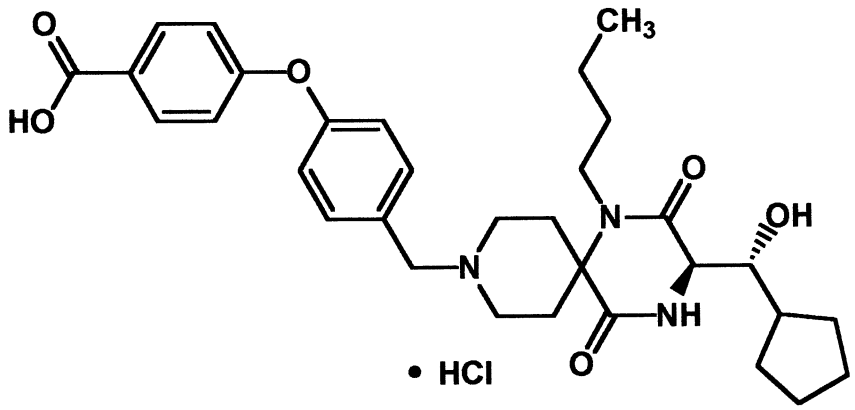
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 255 ）

(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

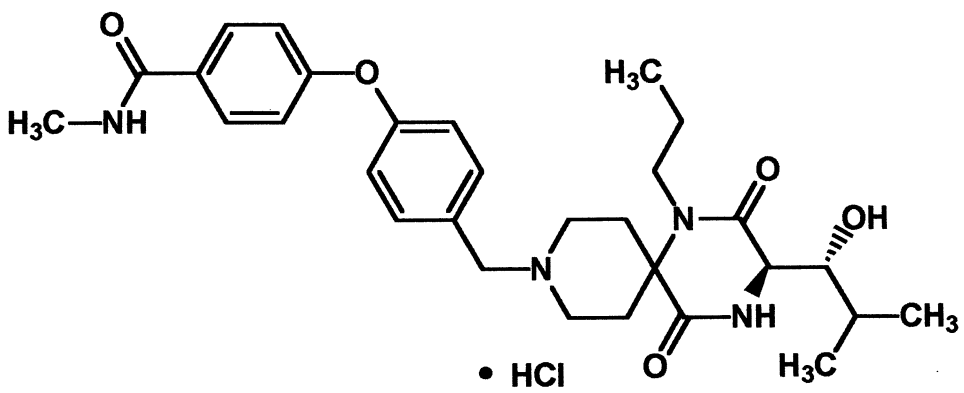


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=5：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.08 (m, 5H), 2.60-2.06 (m, 5H), 2.00-1.08 (m, 12H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 13

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 256 ）

將參考例 3 中製造之化合物以參考例 3(6)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以 4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲醛取代，並進行與實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

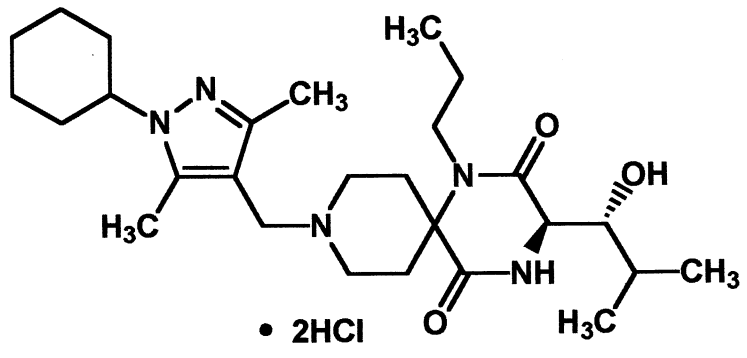
NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.59-2.29 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 13 (1)及 13 (2)

4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲醛以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例 13 同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

實施例 13 (1)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

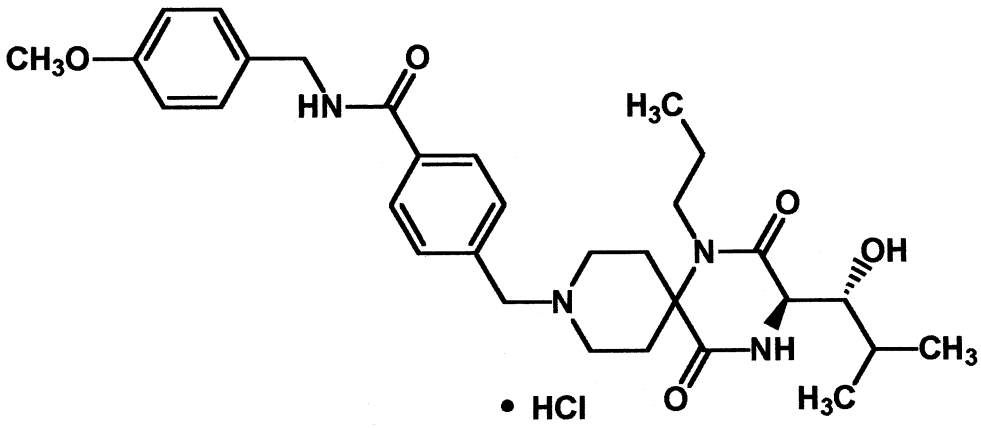
五、發明說明（ 257 ）

TLC：Rf 0.39（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 4.40 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.15-1.10 (m, 14H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 13 (2)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.58-2.26 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 0.98 (d,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

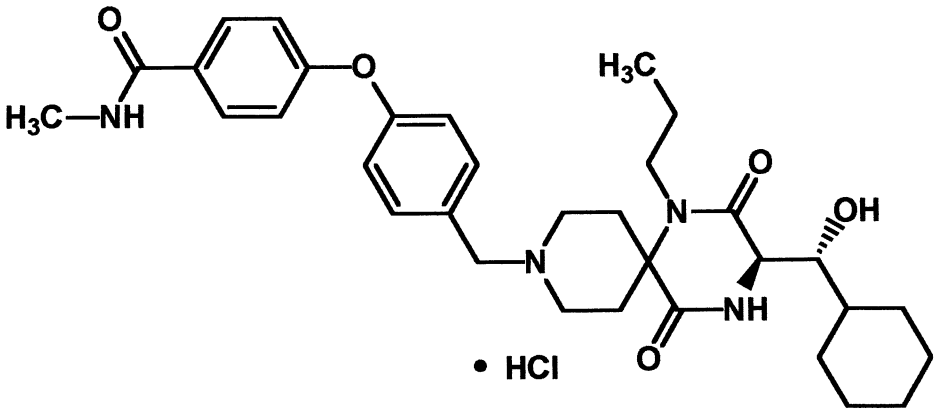
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 258 ）

J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 14

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



將參考例3中製造之化合物以參考例3(7)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧吡啶以4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲醛取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.38（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.27 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.37-1.11 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

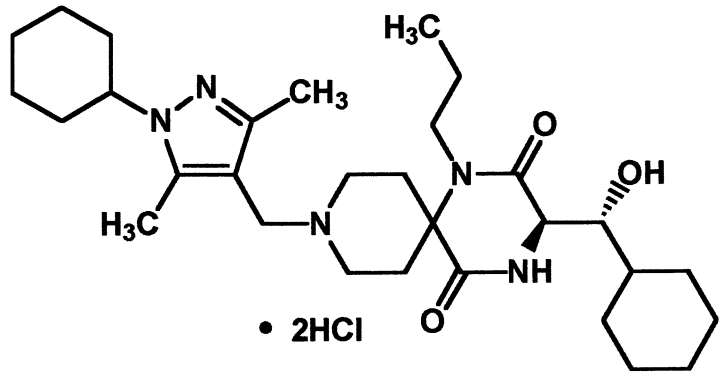
五、發明說明（ 259 ）

實施例 14 (1)至 14 (5)

4-(4-甲胺羰苯氧基)苯甲醛以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例 14 同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

實施例 14 (1)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15-1.05 (m, 22H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 14 (2)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

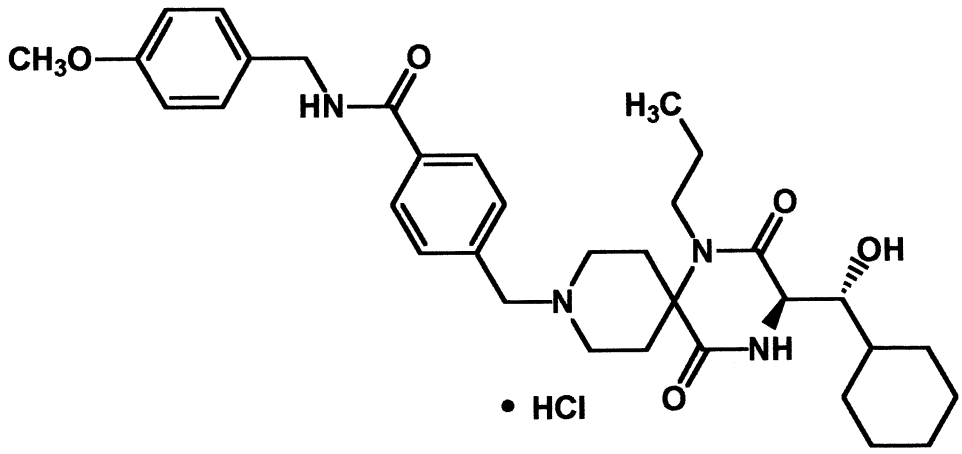
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 260 ）



TLC：Rf 0.42（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.27 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.57-2.26 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.54-1.05 (m, 4H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 14 (3)

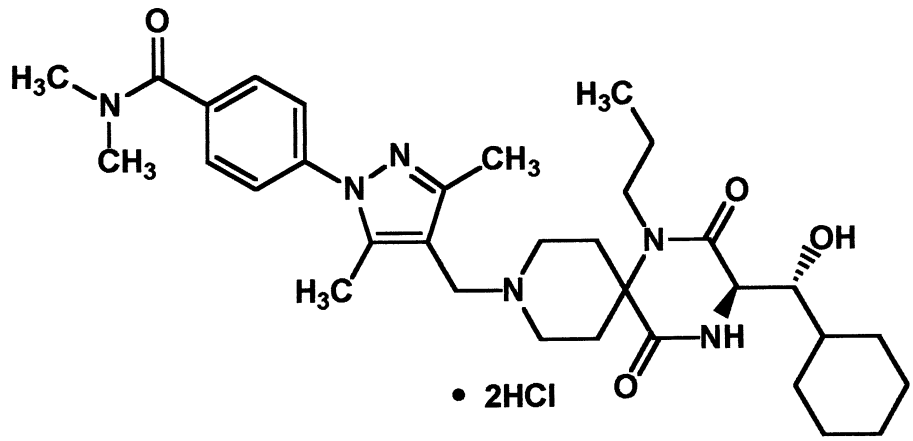
(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 261 ）

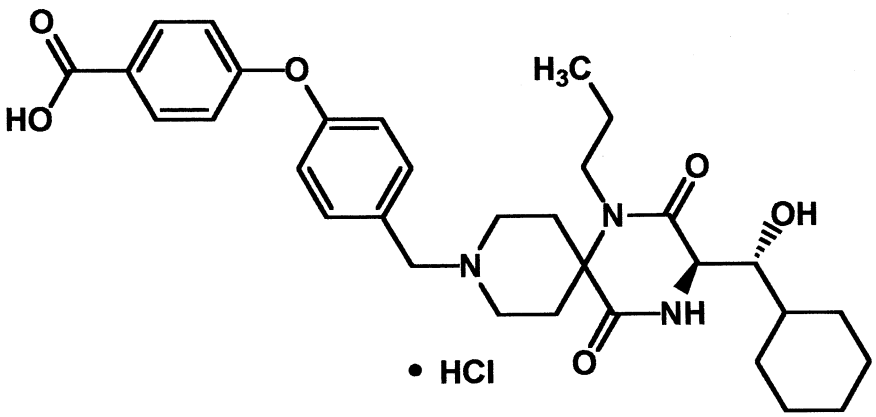


TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.63 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 3H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 14 (4)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.21（氯仿：甲醇：乙酸=20：2：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

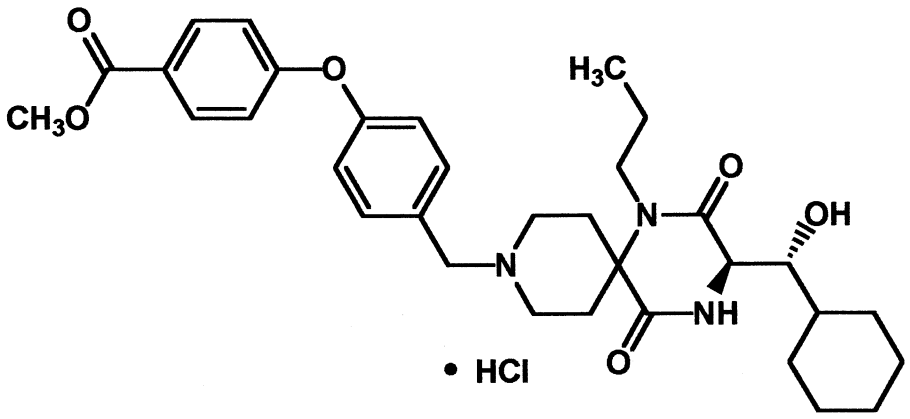
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 262 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.57-1.10 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 14 (5)

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.54 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.58-2.27 (m, 3H), 2.18-1.87 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.56-1.08 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

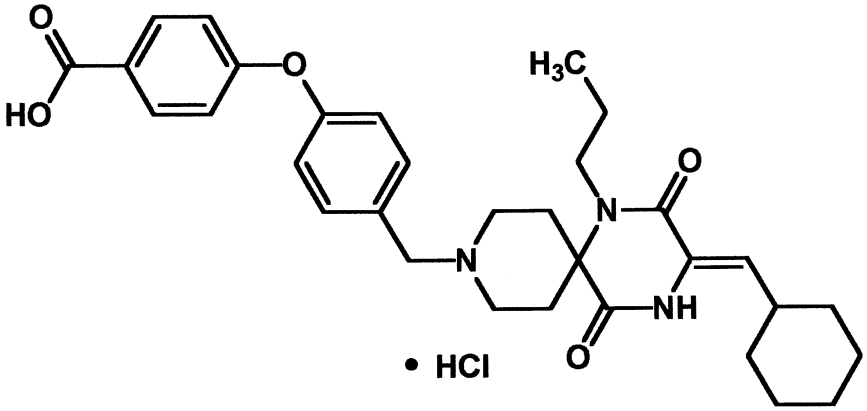
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 263 ）

實施例 15

(3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(1-環己基亞甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



將實施例 4 (42)中製造之化合物以實施例 14 (5)製造之化合物取代，並進行與實施例 5 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.42 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 7H), 1.50-1.08 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 16

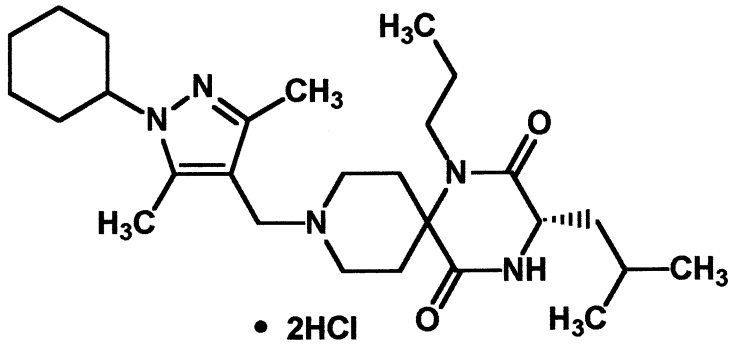
(3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 264 ）



• 2HCl

(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸以相當的胺基酸衍生物取代，正丁胺以相當的胺衍生物取代，3-甲醯基-6-苯氧基吡啶以相當的醛衍生物取代，進行與參考例 1→參考例 2→實施例 1→參考例 3→實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之化合物。

TLC：Rf 0.51 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.39-4.27 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.03-1.20 (m, 15H), 0.98-0.89 (m, 9H)。

實施例 16 (1)至 16 (6)

1-環己基-4-甲醯基-3,5-二甲基吡唑以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例 16 同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

實施例 16 (1)

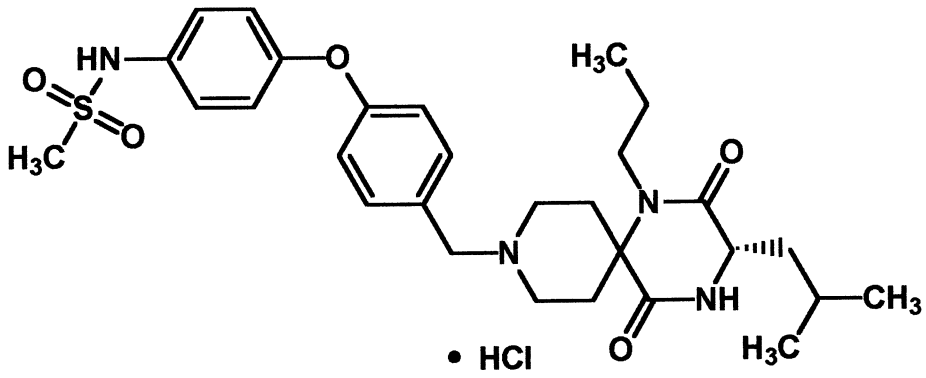
(3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)- 9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 265 ）

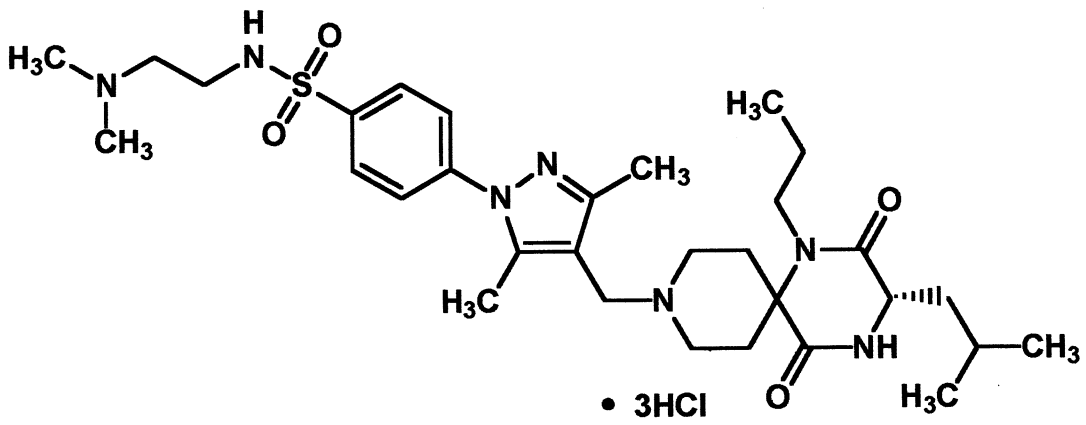


TLC：Rf 0.53（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 5H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 16 (2)

(3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)- 9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・3鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

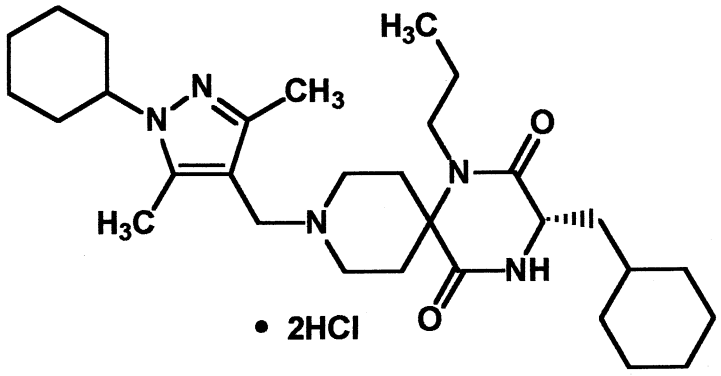
五、發明說明（ 266 ）

TLC：Rf 0.09（氯仿：甲醇：乙酸）=10：5：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.92-1.45 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 9H)。

實施例 16 (3)

(3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.57（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 4.43-4.25 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 2.03-1.40 (m, 19H), 1.40-1.08 (m, 4H), 1.05-0.83 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 16 (4)

(3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲磺醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

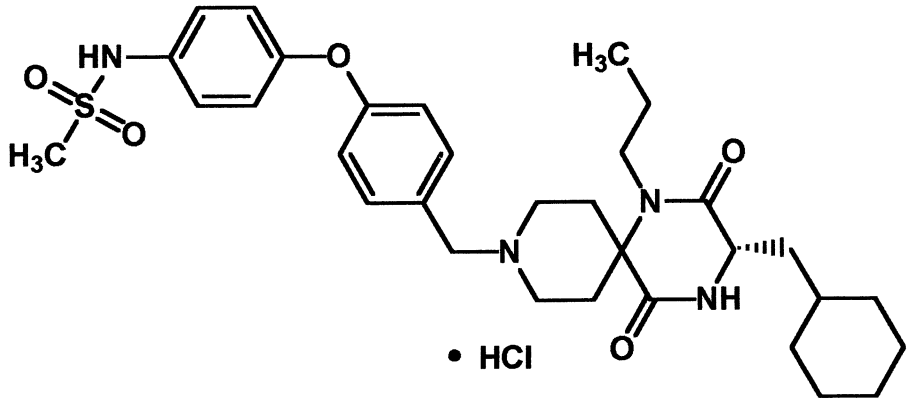
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 267 ）

苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

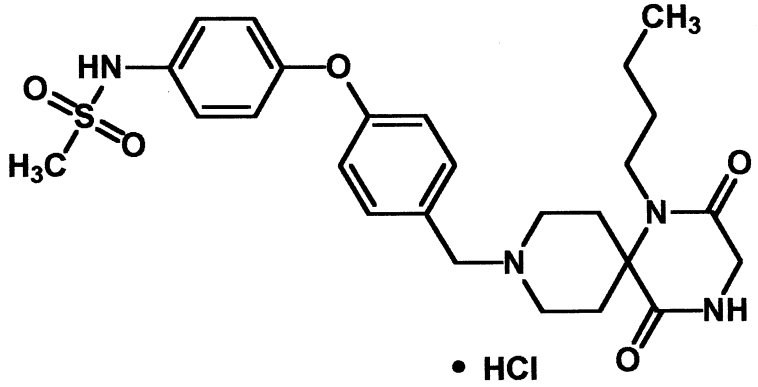


TLC：Rf 0.55（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.83-1.40 (m, 10H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 16 (5)

1-丁基-2,5-二酮基-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

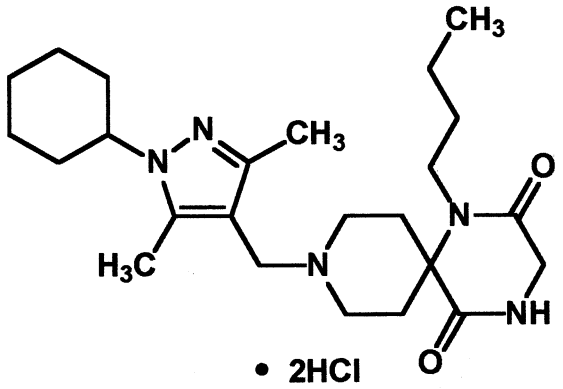
五、發明說明（ 268 ）

TLC：Rf 0.48（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 16 (6)

1-丁基-2,5-二酮基-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.50（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（CD_3OD）：δ 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 6H), 1.65-1.42 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 17

(3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

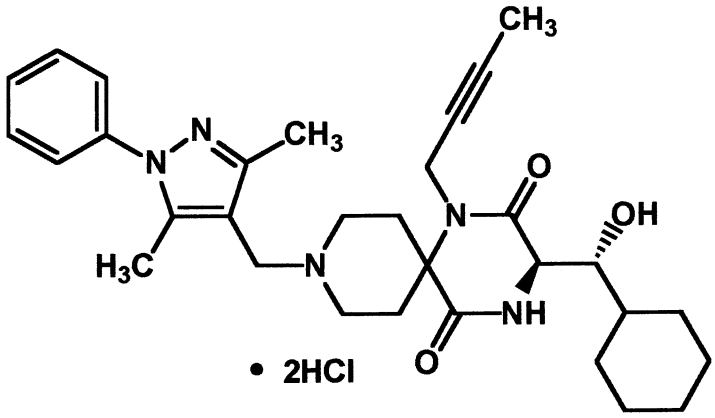
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 269 ）

基）- 9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基-3-羥基丙酸取代，正丁胺用2-丁炔胺取代，N-苄基-4-六氫吡啶酮用N-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基)甲基-4-六氫吡啶酮取代，以及苄異腈用正丁基異腈取代，並進行與參考例1→參考例2→實施例1同樣之操作，得到具有以下物性值之化合物。

TLC：Rf 0.45（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.44-1.12 (m, 3H), 1.05-0.82 (m, 2H)。

實施例17 (1)

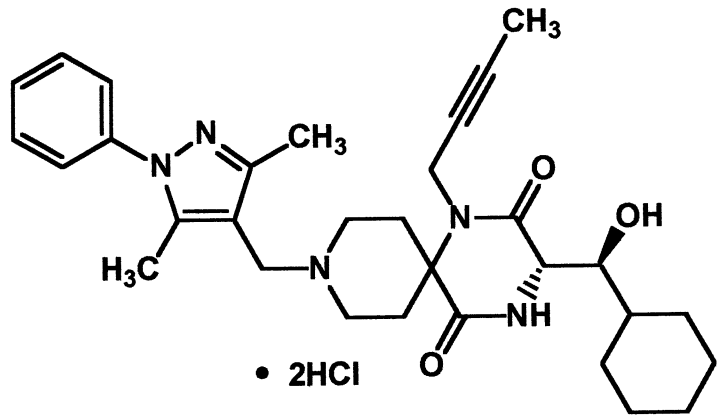
(3S)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己基甲基)- 9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 270 ）



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基-3-羥基丙酸用(2S,3S)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基-3-羥基丙酸取代，並進行與實施例 17 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.45 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.44-1.12 (m, 3H), 1.05-0.82 (m, 2H)。

實施例 18

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

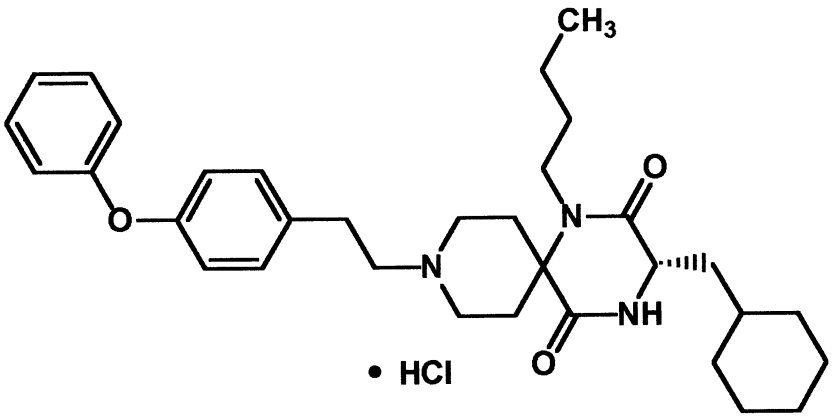
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 271 ）



在 PS-TsCl-HL 樹脂(商品名，Argonaut Technologies 公司，目錄編號 800366)(305mg)中，加入 2-(4-苯氧苯基)乙醇(112mg)之二氯甲烷(2ml)及吡啶(2ml)溶液。將反應混合物在室溫攪拌 5 小時。將樹脂用二氯甲烷洗淨 3 次，用二甲基甲醯胺洗淨 5 次，用二甲基甲醯胺：水=3：1 洗淨 5 次，用四氫呋喃洗淨 3 次，用二氯甲烷洗淨 3 次以及用乙腈洗淨 3 次。在得到之樹脂中，加入在參考例 3 (2)中製造之化合物(116mg)之乙腈(5ml)溶液及二異丙基乙胺(0.366 ml)。將反應混合物在 70℃ 攪拌 18 小時。放冷後，用乙腈洗淨樹脂，然後將得到之洗淨液濃縮。將得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=20：1)精製，然後用鹽酸處理，得到具有以下物性值之本發明化合物(82mg)。

TLC：Rf 0.54 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD): δ 7.37-7.29 (m, 4H), 7.11(t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 4H), 4.06 (d, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.80-1.21(m, 15H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210×297 公釐)

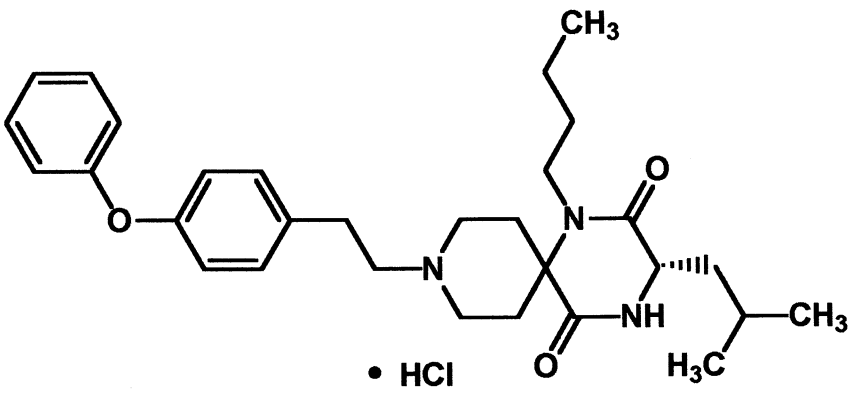
五、發明說明（ 272 ）

實施例 18 (1)及 18 (2)

2-(4-苯氧苯基)乙醇以相當的醇衍生物取代，參考例 3 (2)中製造之化合物以參考例 3 (1)製造之化合物取代，並進行與實施例 18 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 18 (1)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.37（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.37-7.29 (m, 4H), 7.11(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 4H), 4.03 (d, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.88-1.36 (m, 7H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 18 (2)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-甲氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

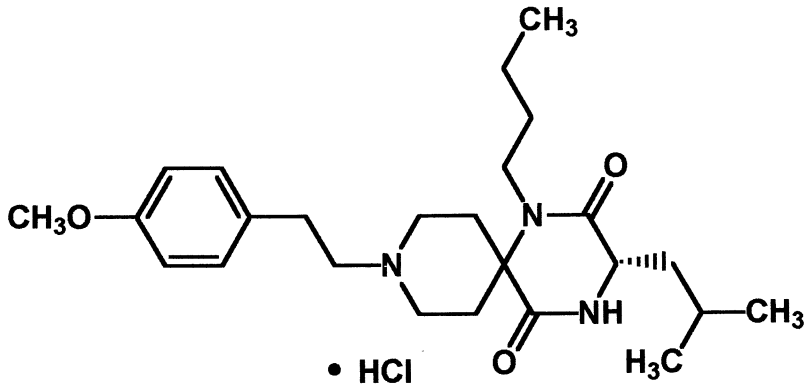
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 273 ）

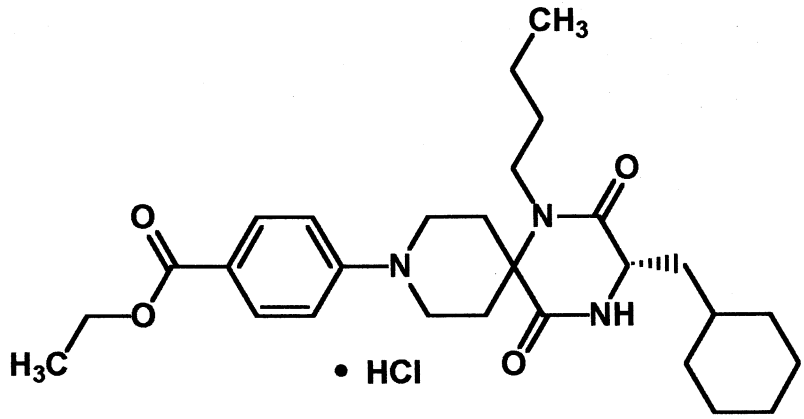


TLC：Rf 0.37（乙酸乙酯：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.85-1.36(m, 7H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 19

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-乙氧羰苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



於參考例 3 (2)製造之化合物(186mg)之二甲基亞碸(3 ml)溶液中，加入 4-氟苯甲酸乙酯(164mg)及碳酸鉀(141

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 274 ）

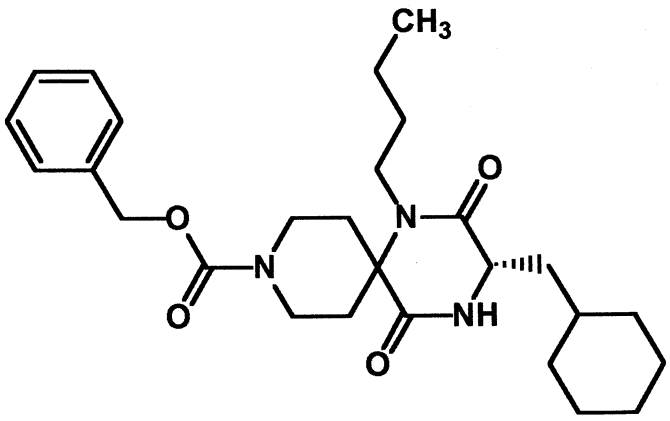
mg)。將反應混合物於140℃攪拌24小時。在反應混合物中加入水，用第三丁基甲基醚萃取。萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後濃縮。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1→3：1)精製，然後用4N鹽酸-乙酸乙酯溶液處理，得到具有以下物性值之本發明化合物(67mg)。

TLC：Rf 0.27 (己烷：乙酸乙酯=2：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31-4.15 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.85-1.46 (m, 10H), 1.44-1.19 (m, 5H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

參考例4

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-苄氧羰基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用(3S)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基丙酸取代，N-苄基-4-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 275 ）

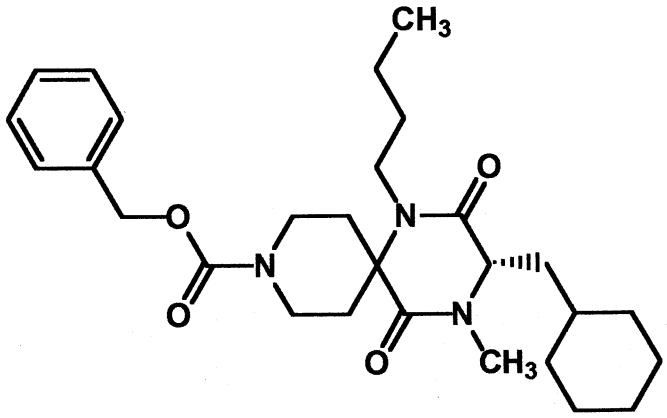
六氫吡啶酮用 N-苄氧羰基-4-六氫吡啶酮取代，並進行與參考例 1→參考例 2→實施例 1 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.35（己烷：乙酸乙酯=1：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.48 (brs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (brs, 2H), 4.00 (ddd, J = 9.6, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 3.76-3.16 (m, 4H), 2.02-1.12 (m, 19H), 1.08-0.88 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

參考例 5

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-4-甲基-9-苄氧羰基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



在參考例 4 製造之化合物(1g)之二甲基甲醯胺(20ml)溶液中，於冰冷下，加入 60%氫化鈉(164mg)。將該混合物於室溫攪拌 1 小時。在該混合物中，於冰冷下加入甲基碘(0.3ml)。將反應混合物於室溫攪拌一夜。在該反應混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取。將萃取物用水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及濃縮。得到之殘餘物藉由矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得到具有

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 276 ）

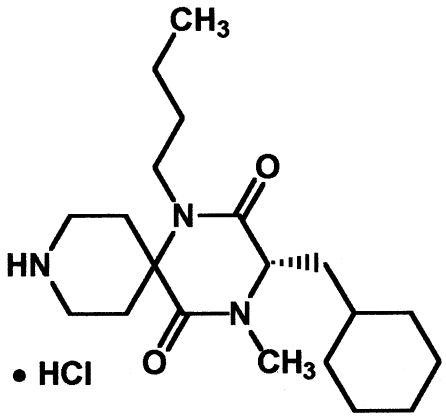
以下物性值之標題化合物(1g)。

TLC：Rf 0.34 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.04-1.10 (m, 19H), 1.04-0.82 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

參考例 6

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-4-甲基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



在參考例5製造之化合物(1g)之甲醇溶液(20ml)中，加入10%鈀/碳(60mg)。將該反應混合物於氫氣氛圍氣下於室溫攪拌8小時。反應混合物用矽藻土(商品名)過濾，在濾液中加入4N鹽酸-乙酸乙酯溶液，濃縮，得到具有以下物性質之標題化合物(799mg)。

TLC：Rf 0.28 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.05 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 4.2, 12.9 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 3.3, 12.9 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (brd, J = 5.4 Hz, 1H), 3.36 (brd, J = 5.4 Hz, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

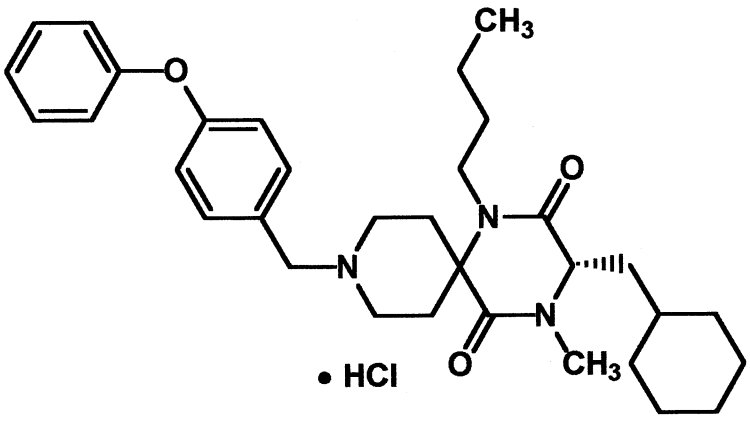
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 277 ）

3.25 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.37 (dt, J = 5.4, 14.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 5.4, 14.4 Hz, 1H), 2.11 (brd, J = 14.4 Hz, 1H), 1.99 (brd, J = 14.4 Hz, 1H), 1.86-1.14 (m, 15H), 1.07-0.87 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 20

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-4-甲基-9-(4-苯氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



參考例 3 製造之化合物用參考例 6 製造之化合物取代，並進行與實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.32（乙酸乙酯）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.43 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.16 (brd, J = 14.4 Hz, 1H), 2.03 (brd, J = 14.4 Hz, 1H), 1.86-1.58 (m, 8H), 1.53-1.14 (m, 7H), 1.07-0.86 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

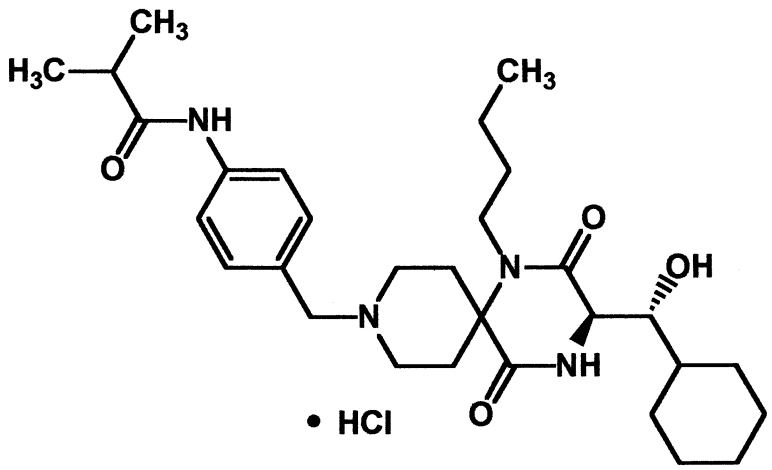
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 278 ）

Hz, 3H)。

實施例 21

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(2-甲基丙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



參考例 3 製造之化合物用參考例 3(3)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧基吡啶用 4-(2-甲基丙醯胺基)苯甲醛取代，並進行與實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (d_6-DMSO)：δ 10.6 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.66-3.12 (m, 6H), 2.68-2.20 (m, 4H), 2.02-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 21 (1)至 21 (6)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

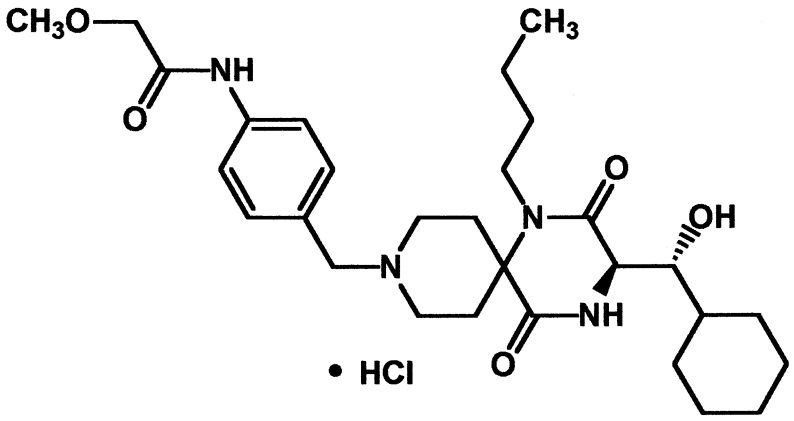
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 279 ）

4-(2-甲基丙醯胺基)苯甲醛以相當的醛衍生物取代，並進行與實施例 21 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 21 (1)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(2-甲氧基乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.36 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (d_6-DMSO)：δ 10.5 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 2.60-2.18 (m, 4H), 2.02-1.44 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 21 (2)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(2-苯基乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

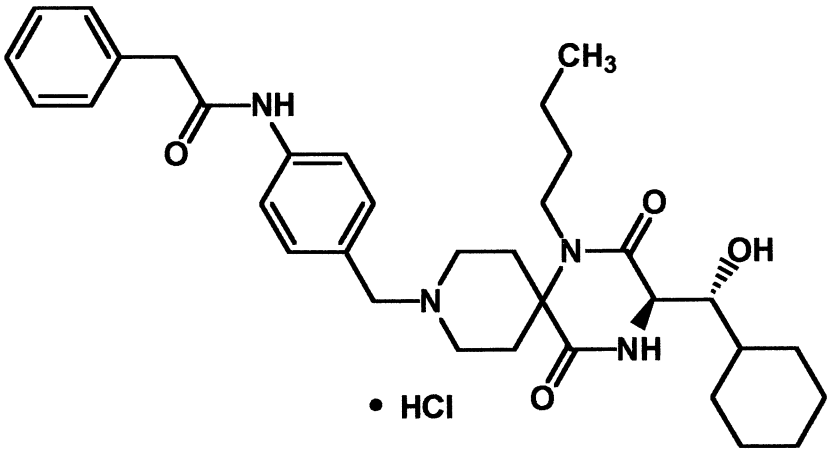
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 280 ）

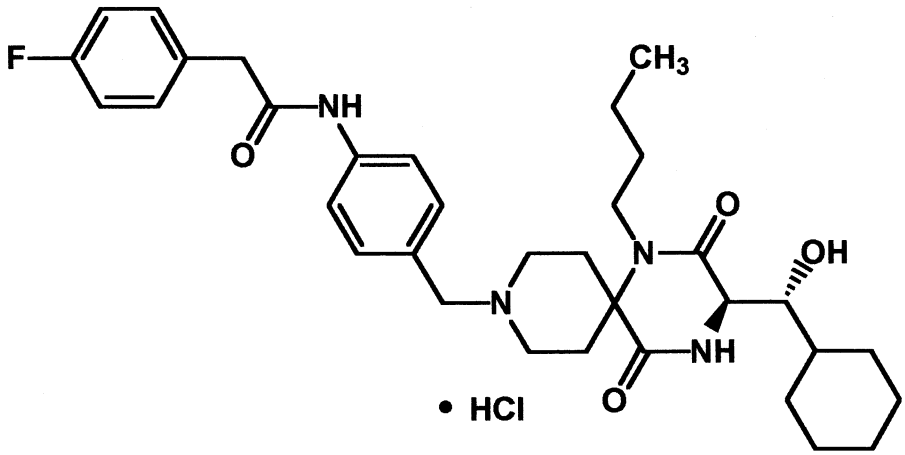


TLC：Rf 0.27（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (d_6-DMSO)：δ 10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.18 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.84-3.10 (m, 8H), 2.62-2.18 (m, 4H), 2.04-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 21 (3)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(2-(4-氟苯基)乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

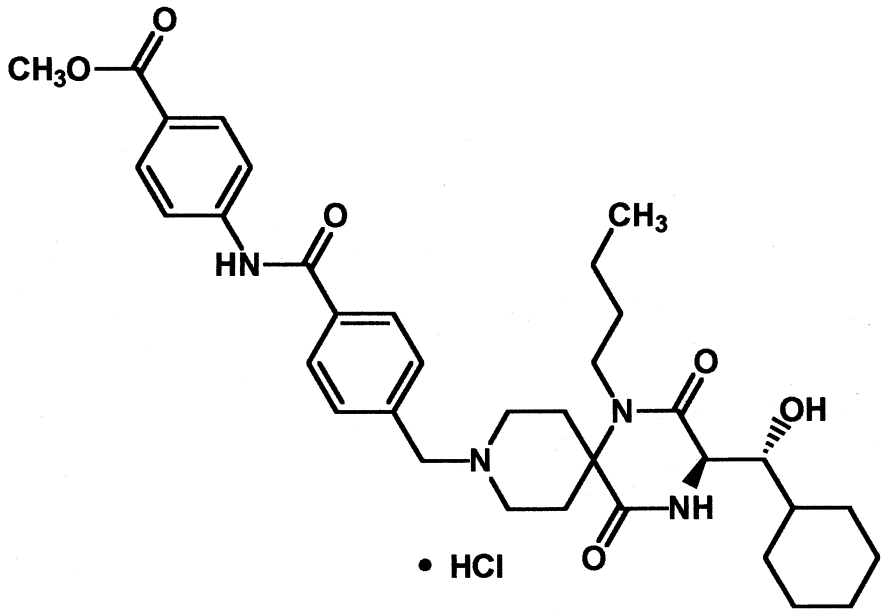
五、發明說明（ 281 ）

TLC：Rf 0.26（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（d_6-DMSO）：δ 10.8 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34-3.10 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 2.66-2.18 (m, 4H), 2.02-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.98-0.64 (m, 2H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 21 (4)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧羰基苯胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（d_6-DMSO）：δ 10.90 (br.s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.90-3.06

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

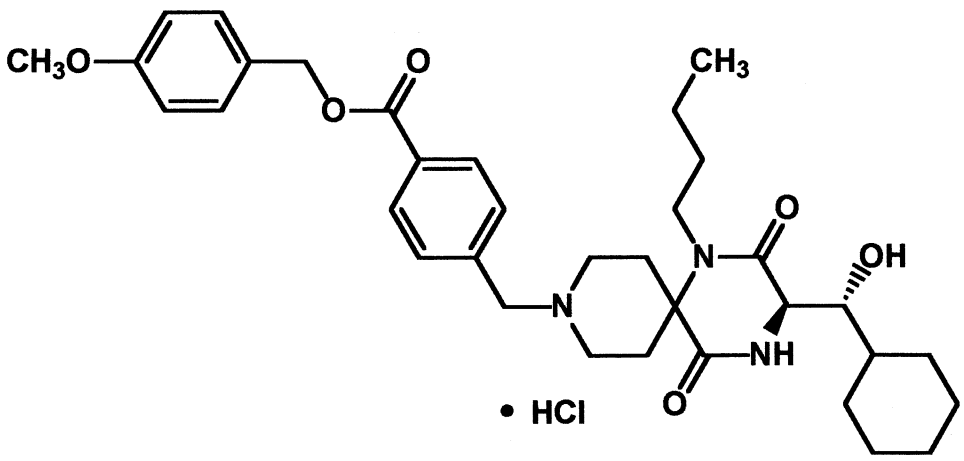
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 282 ）

(m, 7H), 3.84 (s, 3H), 2.62-2.20 (m, 3H), 2.06-1.42 (m, 8H), 1.40-1.02 (m, 6H), 0.98-0.66 (m, 2H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 21 (5)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲氧羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (d_6-DMSO)：δ 10.6 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.86-3.10 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 2.64-2.20 (m, 3H), 2.02-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.96-0.68 (m, 2H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

實施例 21 (6)

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-羥基-1-環己基甲基)-9-(2-(4-甲胺羰基苯氧基)吡啶-5-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

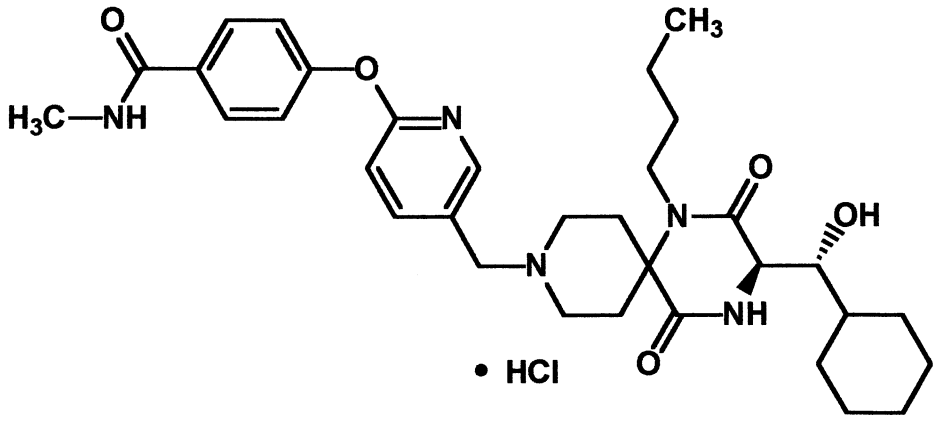
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 283 ）

十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.37（氯仿：甲醇=9：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 22

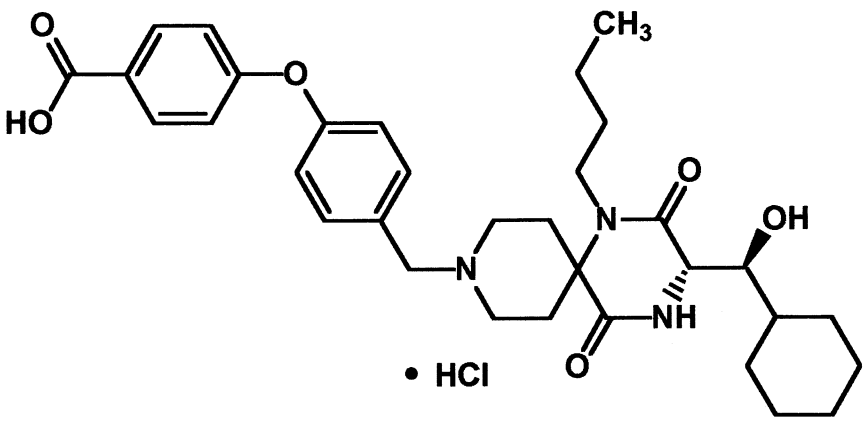
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 284 ）



參考例 3 製造之化合物用參考例 3(9)製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧基吡啶用 4-(4-羧基苯氧基)苯甲醛取代，並進行與實施例 2 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.45 (氯仿：甲醇=5：1)；

NMR (d_6-DMSO)：δ 10.4 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H) 4.35 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88-3.12 (m, 7H), 2.64-2.20 (m, 3H), 2.06-1.42 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (m, 2H)。

實施例 23

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2 鹽酸鹽

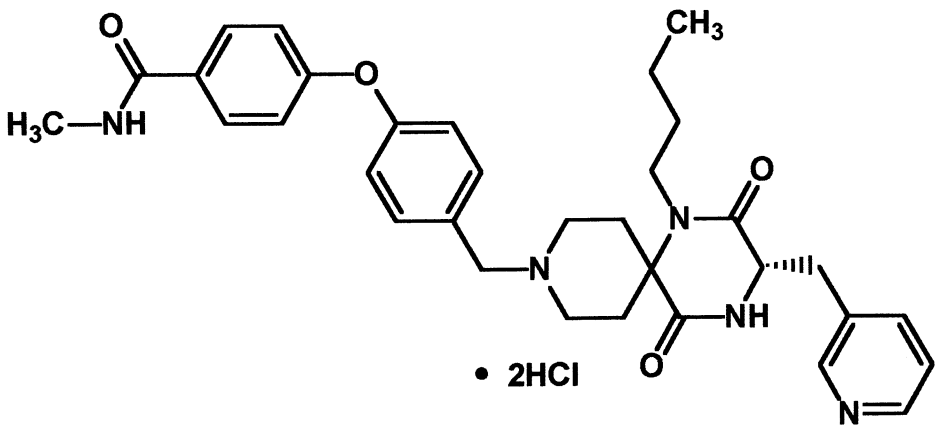
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 285 ）



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用 N-第三丁氧羰基-3-吡啶基-L-丙胺酸取代，N-苄基-4-六氫吡啶酮用 N-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-4-六氫吡啶酮取代，苄異腈用 2-嗎啉乙異腈取代，並進行與參考例 1→參考例 2→實施例 1 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.25 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 8.82-8.76 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.02 (m, 4H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.68-3.28 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 23 (1)至 23 (5)

N-第三丁氧羰基-3-吡啶基-L-丙胺酸以相當的胺基酸取代，並進行與實施例 23 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 23 (1)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

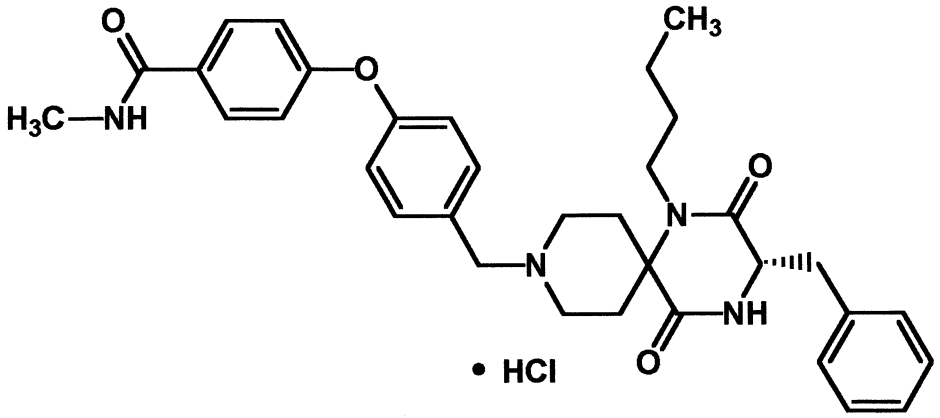
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 286 ）

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-苯甲基-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

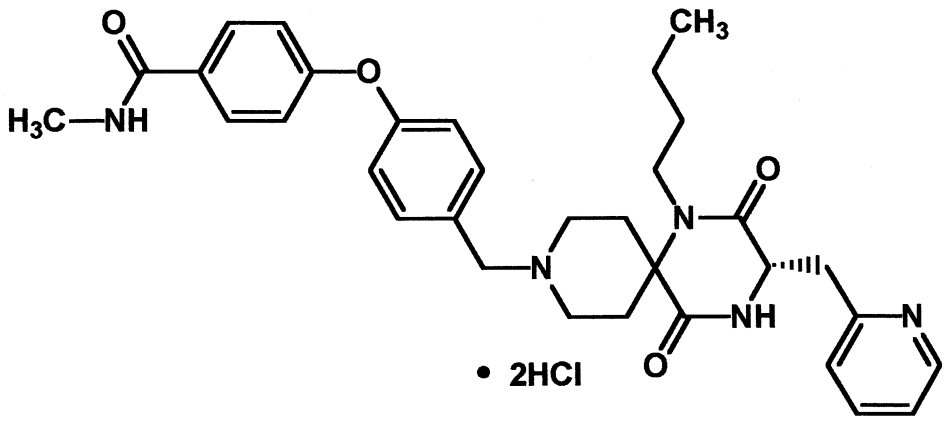


TLC：Rf 0.51（氯仿：甲醇：乙酸=20：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.04 (m, 9H), 4.36 (dd, J = 4.5, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.50-3.02 (m, 6H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60-1.24 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.04 (m, 1H)。

實施例 23 (2)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.46（氯仿：甲醇：乙酸=20：2：1）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

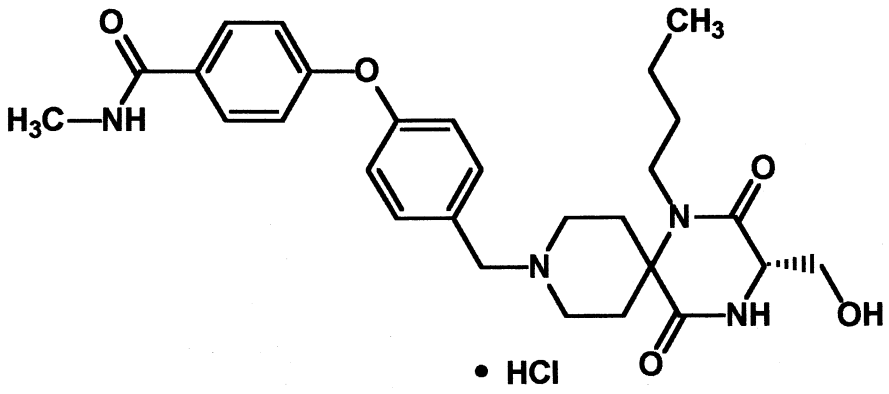
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 287 ）

NMR (CD_3OD)：δ 8.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.16-7.04 (m, 4H), 4.68 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.70-3.32 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 23 (3)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-羥甲基-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇：乙酸=20：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.80-3.44 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.36 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H)。

實施例 23 (4)

(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基甲基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

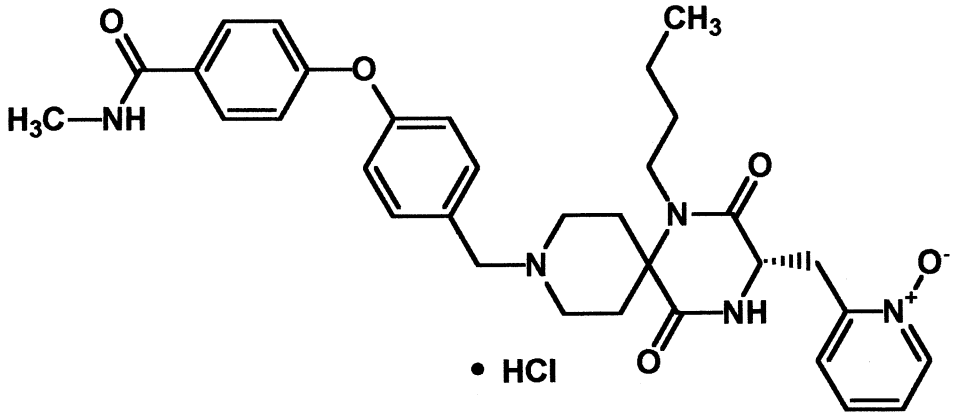
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 288 ）

(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.86（氯仿：甲醇：乙酸=10：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.70 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.72 (m, 4H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 4.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86-3.18 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.26 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例 23 (5)

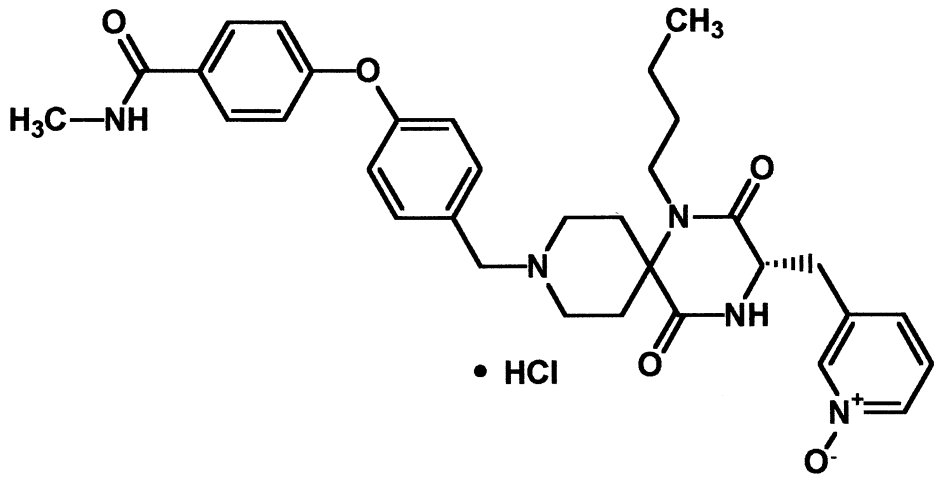
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・・・・訂・・・・線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 289 ）



TLC：Rf 0.65（氯仿：甲醇：乙酸=10：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.74-8.60 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.56-3.18 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.18 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.52-1.22 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例 24

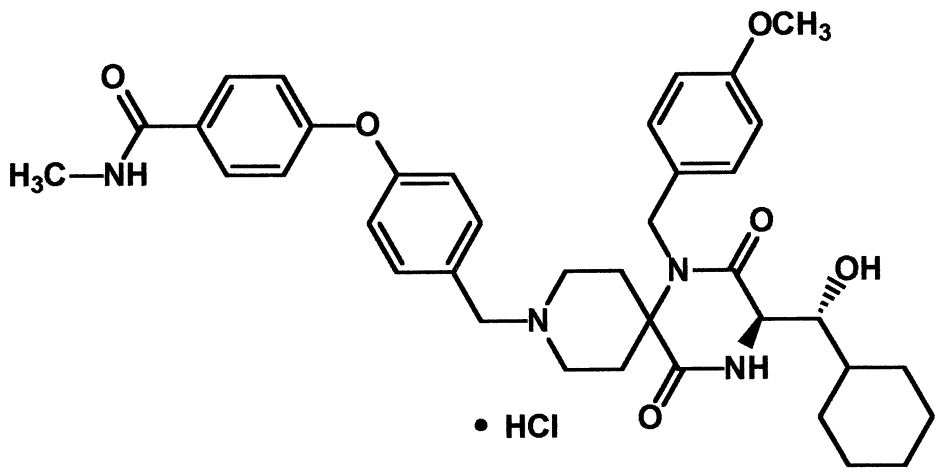
(3R)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 290 ）



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基-3-羥基丙酸取代，正丁胺用4-甲氧基苄胺取代，N-苄基-4-六氫吡啶酮用N-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-4-六氫吡啶酮取代，苄異腈用2-嗎啉乙異腈取代，並進行與參考例1→參考例2→實施例1同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.24 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58-3.18 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.66-2.28 (m, 3H), 2.16-1.58 (m, 7H), 1.40-0.82 (m, 5H)。

實施例24 (1)至24 (4)

4-甲氧基苄胺以相當的胺取代，並進行與實施例24同樣之操作，得到下示之本發明化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

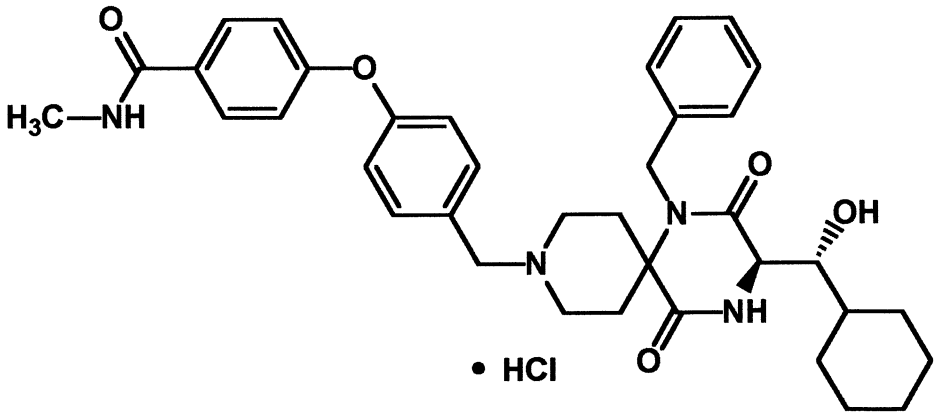
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 291 ）

實施例 24 (1)

(3R)-1-苯甲基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



TLC：Rf 0.28（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.02 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.18 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64-2.28 (m, 3H), 2.14-1.58 (m, 7H), 1.40-0.80 (m, 5H)。

實施例 24 (2)

(3R)-1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

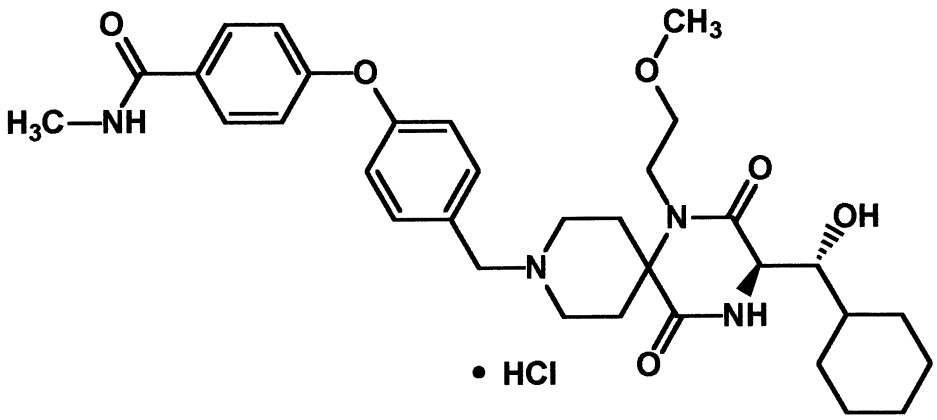
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 292 ）

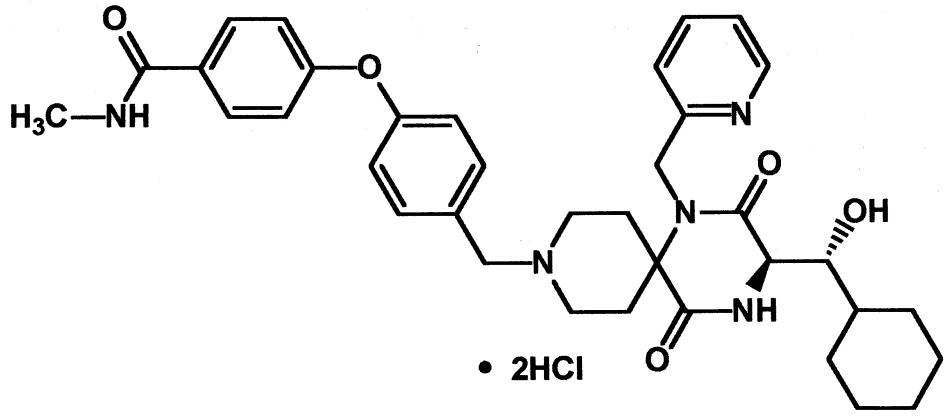


TLC：Rf 0.35（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86-3.18 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.60-1.58 (m, 10H), 1.42-0.80 (m, 5H)。

實施例 24 (3)

(3R)-1-(吡啶-2-基-甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.83（氯仿：甲醇：乙酸=10：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.76 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 8.54 (td, J

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

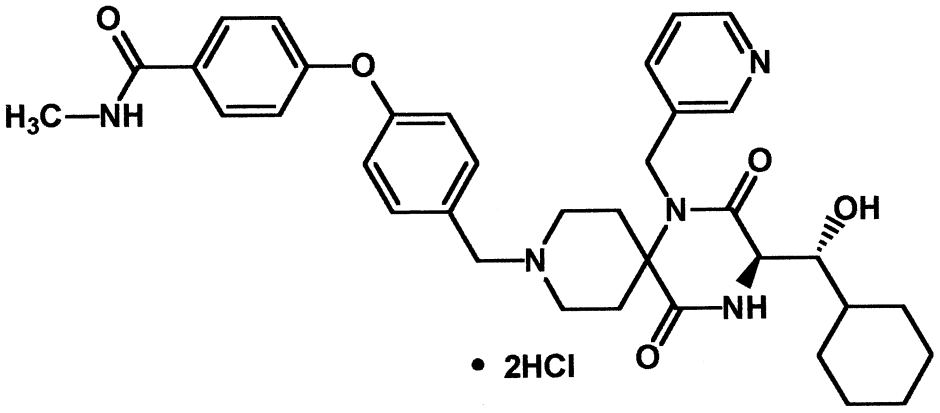
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210×297 公釐）

五、發明說明（ 293 ）

= 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.02 (m, 4H), 5.34-5.20 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.72-2.54 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82-1.50 (m, 4H), 1.28-1.06 (m, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H)。

實施例 24 (4)

(3R)-1-(吡啶-3-基-甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



TLC：Rf 0.58（氯仿：甲醇：乙酸=10：2：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.02 (m, 4H), 5.19 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.74-2.42 (m, 3H), 2.20-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

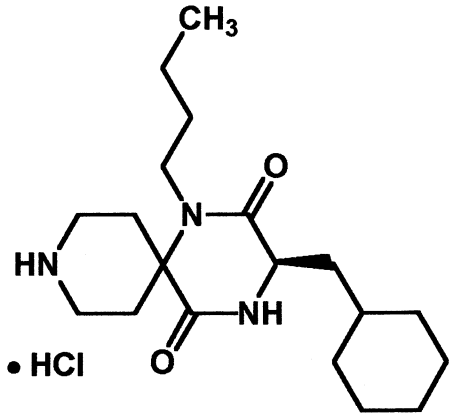
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 294 ）

1.88 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.32-1.06 (m, 3H), 1.02-0.80 (m, 2H)。

參考例 7

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用N-第三丁氧羰基-D-環己基丙胺酸取代，並進行與參考例 1→參考例 2→實施例 1→參考例 3 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.59 (正丁醇：乙酸：水=4：2：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.05 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 2.39-2.07 (m, 4H), 1.80-1.49 (m, 10H), 1.45-1.19 (m, 5H), 1.03-0.91 (m, 5H)；

比旋光度：$[\alpha]_{D+}$35.5 (c1.05，甲醇，21℃)。

實施例 25

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

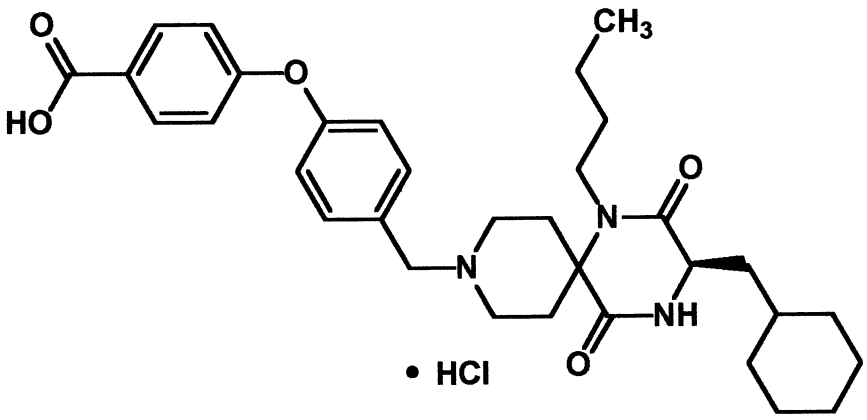
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 295 ）



參考例3製造之化合物用參考例7製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧基吡啶用4-(4-羧基苯氧基)苯甲醛取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.36（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR（d_6-DMSO）：δ 10.92 (br-s, 1H), 8.41 (br-s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 6H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.72-1.35 (m, 10H), 1.32-1.14 (m, 5H), 0.90-0.78 (m, 5H)。

實施例26

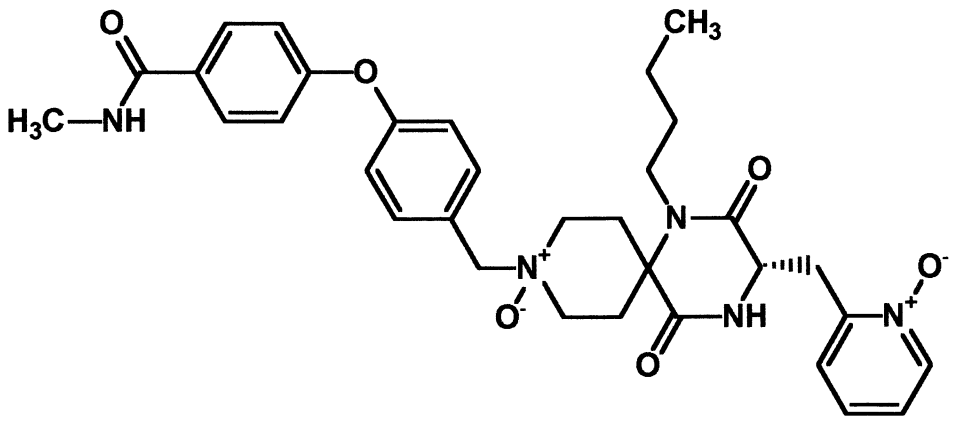
(3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基-甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・9-氧化物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 296 ）



在實施例23(2)製造之化合物之游離體(117mg)之氯仿(10ml)溶液中，於室溫滴入3-氯過苯甲酸(114mg)之氯仿(4ml)溶液。將反應混合物於室溫攪拌一夜後，餾去溶媒。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(富士西利西亞公司，NH-DM1020，氯仿)精製，得到具有以下物性值之本發明化合物(100mg)。

TLC：Rf 0.23 (氯仿：甲醇：乙酸=20：2：1)；

NMR ($CDCl_3$)：δ 8.81 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 4H), 6.32 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 4H), 3.87 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.66-3.34 (m, 4H), 3.16-2.86 (m, 4H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.84-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

參考例8

1-丁基-2,5-二酮基-3-(嗎啉-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

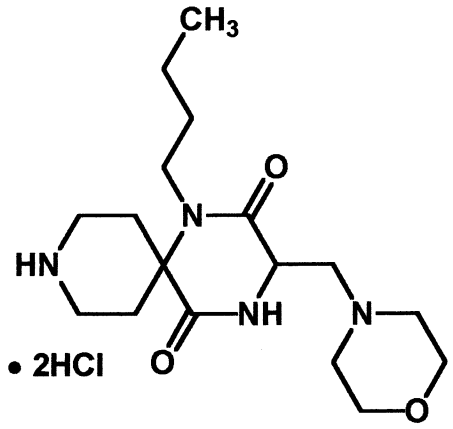
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 297 ）



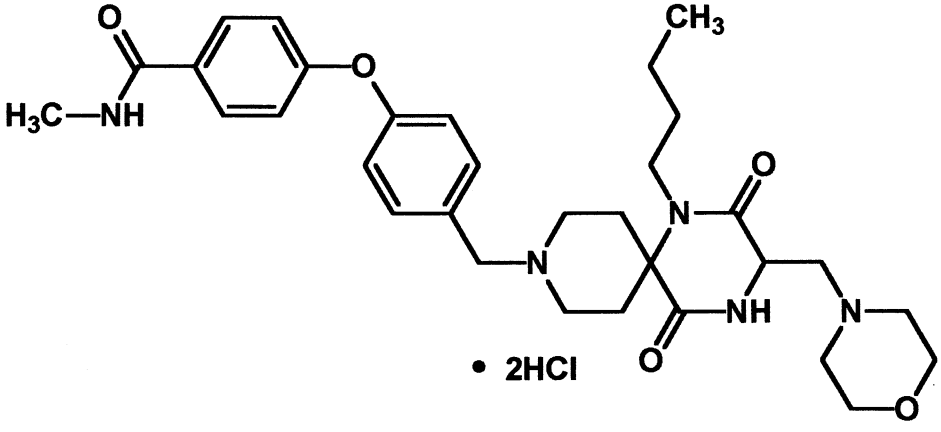
(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用2-(第三丁氧羰胺基)-3-(嗎啉-4-基)丙酸取代，並進行與參考例1→參考例2→實施例1→參考例3同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.07 (氯仿：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 4.76 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05-3.82 (m, 6H), 3.71-3.40 (m, 10H), 2.41 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 1.98-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實施例27

1-丁基-2,5-二酮基-3-(嗎啉-4-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 298 ）

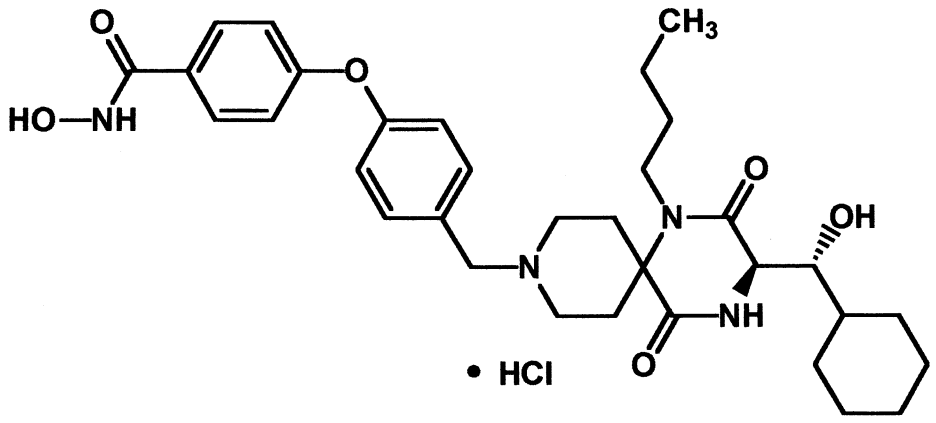
參考例3製造之化合物用參考例8製造之化合物取代，3-甲醯基-6-苯氧基吡啶用4-(4-甲胺羰基)苯氧基苯甲醛取代，並進行與實施例2同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.41（氯仿：甲醇=10：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.76-3.43 (m, 9H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.63-2.43 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例28

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-(N-羥基胺甲醯基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．鹽酸鹽



在實施例9(54)製造之化合物(120mg)及(1-甲氧基-異丙基)氧胺(31mg)之二甲基甲醯胺(1.6ml)懸浮液中，加入二異丙基乙胺(68μl)，1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳化二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 299 ）

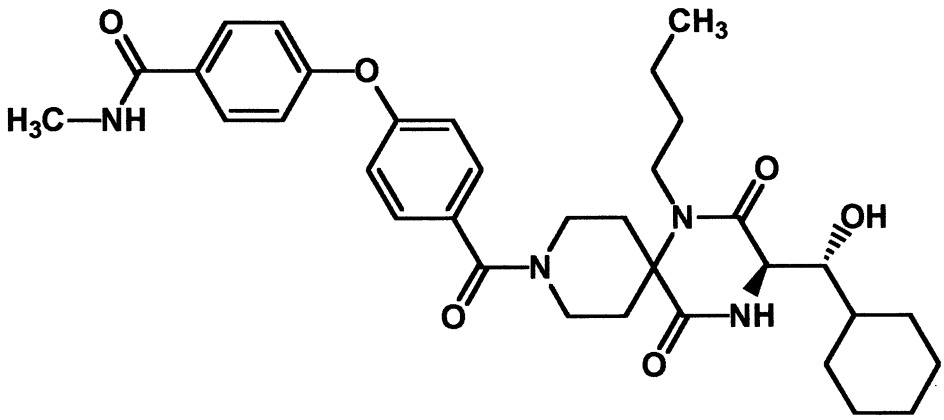
亞胺・鹽酸鹽(56mg)及1-羥基苯并三唑(40mg)。將該反應混合物於室溫攪拌1小時。在反應混合物中加入1N鹽酸(2 ml)，並於室溫攪拌15分鐘。將反應混合物用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將萃取物用水，飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥及濃縮。在得到之殘餘物之甲醇溶液中，加入4N鹽酸/乙酸乙酯溶液後濃縮。得到之殘餘物用乙酸乙酯洗淨，得到具有以下物性值之標題化合物(116mg)。

TLC：Rf 0.43（氯仿：甲醇：乙酸=20：4：1）；

NMR (CD_3OD)：δ 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.58-2.27 (m, 3H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.93-1.60 (m, 5H), 1.50-1.09 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例29

(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯羰基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 300 ）

在 4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲酸(53.8mg)之二甲基甲醯胺(4ml)溶液中，加入 1-羥基苯并三唑(34.9mg)及 1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳化二亞胺・鹽酸鹽(49.5mg)。將該反應混合物於室溫攪拌 40 分鐘。在反應混合物中加入實施例 3 (3)製造之化合物(100mg)，並於室溫攪拌 19 小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，加入水及用二氯甲烷萃取。將萃取物用 10%檸檬酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後濃縮之。得到之殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=10：1)精製，用乙醚洗淨，得到具有以下物性值之標題化合物(56.1mg)。

TLC：Rf 0.41 (乙酸乙酯：甲醇=10：1)；

NMR (CD_3OD)：δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.12-2.98 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.42-0.80 (m, 19H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實施例(30)

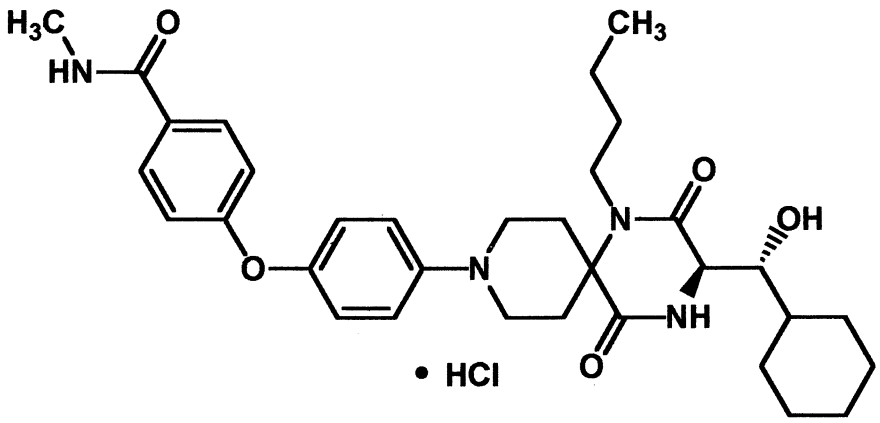
(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 301 ）



(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-羥基-4-甲基戊酸用(2R,3R)-2-(第三丁氧羰胺基)-3-環己基-3-羥基丙酸取代，N-苄基-4-六氫吡啶酮用 N-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯基)-4-六氫吡啶酮取代，苄異腈用 2-嗎啉乙異腈取代，並進行與參考例 1→參考例 2→實施例 1 同樣之操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

TLC：Rf 0.40 (乙酸乙酯)

NMR (CD_3OD)：δ 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 3H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.52 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

製劑例 1

將以下各成分藉由常用方法混合後打錠，得到每一錠中含有 50mg 活性成分之錠劑 100 錠。

• (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 302 ）

(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽 5.0g

- 羧甲基纖維素鈣(崩散劑) 0.2g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑) 0.1g
- 微結晶纖維素 4.7g

製劑例2

將以下各成分藉由常用方法混合後，藉由常用方法將溶液滅菌，每5ml充填於安瓿，然後藉由常用方法冷凍乾燥，得到每一安瓿中含有20mg活性成分之安瓿100支。

- (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷・2鹽酸鹽 2.0g
- 甘露醇 20g
- 蒸餾水 500ml

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 303 ）

序列表

＜110＞小野藥品公司

＜120＞三氮螺[5.5]十一烷衍生物及以該衍生物為有效成分之藥劑

＜130＞ONF-4090TW

＜150＞JP2001-79610

＜151＞2001-03-19

＜150＞JP 2001-160251

＜151＞2001-05-29

＜160＞2

＜170＞PatenIn Ver. 2.1

＜210＞1

＜211＞37

＜212＞DNA

＜213＞人造序列

＜220＞

＜223＞人造序列之描述：正向引子 hCCR5XbaI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 304 ）

＜400＞1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc 37

＜210＞2

＜211＞37

＜212＞DNA

＜213＞人造序列

＜220＞

＜223＞人造序列之描述：逆向引子 hCCR5XbaI

＜400＞2

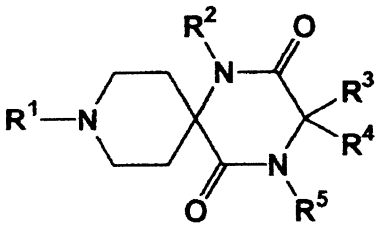
agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca 37

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

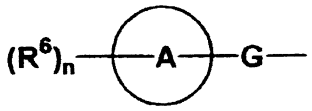
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

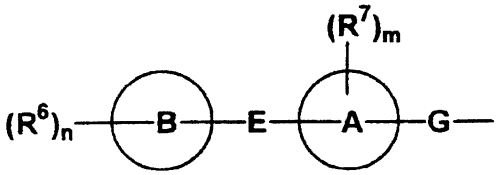
四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）



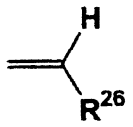
(I)



(II)



(III)



(IV)

通式(I)表示之化合物，由於能控制趨化性細胞激素或趨化性細胞激素受體之作用，所以可用於各種炎症性疾病、氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏疾病、腎炎、腎病、肝炎、關節炎、慢性關節風濕症等之預防及/或治療。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

thereof or pharmaceutical agents containing the derivatives as effective ingredients. Since the compounds represented by the formula (I) can control the action of chemokine/chemokine receptors, the compounds can be used in the prophylaxis and/or treating various inflammatory diseases, asthma, atopic dermatitis, urticaria, allergy diseases, nephritis, renal disorder, hepatitis, arthritis, chronic rheumatism and the like.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正補充

申請日期	91.3.19
案號	91105128
類別	C07D471/10 A61K31/503 31/5377 A61P43/00 49/00 37/08

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	三氮螺[5.5]十一烷化合物及以該化合物為有效成分之藥劑
	英文	TRIAZASPIRO[5,5]UNDECANE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING THE SAME AS EFFECTIVE INGREDIENT
二、發明創作人	姓名	1.巾下廣(巾下広) HIROMU HABASHITA 2.濱野進一(浜野進一) SHIN-ICHI HAMANO 3.柴山史朗 SHIRO SHIBAYAMA 4.高岡義和 YOSHIKAZU TAKAOKA
	國籍	日本國
	住、居所	1.2.3.4.地址同 日本國大阪府三島郡島本町櫻井3丁目1番1號 小野藥品工業股份有限公司　水無瀨總合研究所內 c/o MINASE RESEARCH INSTITUTE, ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, OSAKA, JAPAN
三、申請人	姓名（名稱）	小野藥品工業股份有限公司 ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	國籍	日本國
	住、居所（事務所）	日本國大阪府大阪市中央區道修町2丁目1番5號 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA, JAPAN
	代表人姓名	上野利雄 TOSHIO UENO

裝 訂 線

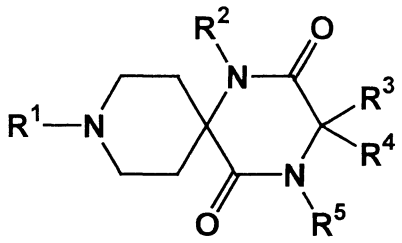
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 1 ）

[技術範疇]

本發明係關於三氮螺[5.5]十一烷化合物及以該化合物為有效成分之藥劑。

更詳細言之，本發明係關\於通式(I)：



(I)

(式中，全部記號與後述者具相同之意義)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物，其之無毒性鹽，其之製造方法，以及以該等化合物為有效成分之藥劑。

[背景技術]

已知趨化性細胞激素(chemokine)有內因性之白血球趨向性及活性化作用，肝素(heparin)結合性強，且為鹼性蛋白質。現在，趨化性細胞激素被認為不僅可控制炎症及免疫反應時之特異性白血球之浸潤，而且與在發生及生理條件下淋巴球之起泡化以及血球前驅細胞及體細胞之移動有關。

血球細胞，藉由各種趨化性細胞激素，可控制其之分化、增殖及細胞死亡。身體內之炎症可在局部發現，淋巴球之分化及成熟等係在某一特定部位進行。亦即，需要之各種細胞移向某一特定部位，聚集，而引起一連串之炎症及免疫反應。因此，除了細胞之分化、增殖及死亡之外，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正補充
年 月 日

五、發明說明（ 7 ）

W^Y表示單鍵、C_{1-3}烷基及被酮基等取代之C_{1-3}烷基等；

Q^Y表示$-NR^2-$、-O-、-S-、-S(O)-或$-SO_2-$；

X^Y表示單鍵、C_{1-3}烷基及被酮基等取代之C_{1-3}烷基等；以及

Y^Y-Z^Y環表示苯基、萘基或雜芳基；

但是，各記號之定義為僅摘錄一部分者）

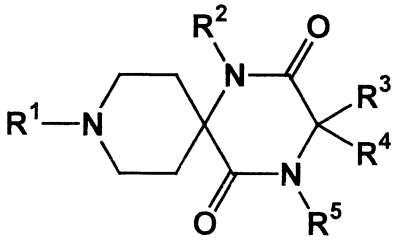
在做為趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體調節劑上有用。

[發明之揭示]

本發明者為了發現能控制各種趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體之作用之化合物，反覆深入檢討，結果發現通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物可以達成本發明之目的，而完成本發明。

亦即，本發明係關於：

i)通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物或其之無毒性鹽：



(I)

[式中，

R^1為下述式(1)或式(2)表示之基：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正
年 月 日
充

五、發明說明（ 15 ）

-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(28) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(29) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(30) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(31) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基) 吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(32) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(33) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(34) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(35) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

94. 4. 25 修補

五、發明說明（ 37 ）

烷；

(224) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(225) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(226) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(227) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(228) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(229) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(230) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(231) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 43 ）

1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(278) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(279) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷．9-氧化物；

(280) 1-丁基-2,5-二酮基-3-(嗎啉-4-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(281) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-(N-羥胺甲醯基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(282) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯羰基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(283) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

此等之四級銨鹽，此等之N-氧化物或此等之無毒性鹽。

vii)一種醫藥組成物，係含有前項i)記載之通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物或其之無毒性鹽做為有效成分。

viii)一種趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體之作用之控制劑，係含有前項i)記載之通式(I)表示之三氮螺[5.5]十

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 44 ）

一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物或其之無毒性鹽做為有效成分。

ix)一種氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性支氣管肺麴菌症、過敏性嗜酸球性胃腸症、腎炎、腎病、肝炎、關節炎、慢性關節風濕症、乾癬、鼻炎、結膜炎、缺血性再灌流傷害、多發性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窘迫症候群、伴隨細菌感染之休克、糖尿病、自體免疫疾病、移植器官排斥反應、免疫反應、癌轉移及後天性免疫不全症候群之預防及/或治療劑，其含有前項i)記載之通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物或其之無毒性鹽以做為有效成分。

[發明之詳細說明]

在本發明中，做為C_{1-4}烷基者，例如為甲基、乙基、丙基、丁基及彼等之異構基。

做為C_{1-4}烷氧基者，例如為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及彼等之異構基。

做為鹵素原子者，例如為氯、溴、氟及碘原子。

做為C_{1-4}伸烷基者，例如為伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基及彼等之異構基。

做為C_{2-4}伸烯基者，例如為伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基及彼等之異構基。

做為C_{2-4}炔基者，例如為乙炔基、丙炔基、丁炔基及彼等之異構基。

做為C_{5-10}單環或雙環式碳環者，例如為環戊烷、環己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 62 ）

吸著於細胞之化合物，可以利用採用 CCR5 之內因性配位體(即 RANTES、MIP-1α及 MIP-1β)之測定系取代 HIV。

具體而言，關於篩選抑制 RANTES 與 CCR5 結合之化合物之系統，舉例言之，由於 RANTES 為 G 蛋白共軛 7 次膜貫通型受體，所以測定對於 RANTES 經由 CCR5 中介所誘導之鈣離子過渡性上升之效果之系統可以實施。由於 T 細胞指向性(X4)HIV 與 SDF-1 一起結合於 CXCR4，所以可做同樣之考量。

[實驗方法]

(1)人類 CCR5 基因之分離

人類胎盤 Cdna 係用 Marathon cDNA 增幅套組(Clontech 公司製)製作。做為 PCR 引子之 hCCR5XbaI-F1：5'-AGCTA GTCTAGATCCGTTCCCCTACAAGAAACTCTCC-3'(序列編號 1)及 hCCR5XbaI-R1：5'-AGCTAGTCTAGAGTGCACAACTCTGACTGGGTCACCA-3'(序列編號 2)可根據基因庫(GenBank)U54994 之序列設計。

用人類胎盤 cDNA 做為模板，使用 Ex Taq (Takara)進行 PCR 反應(95℃/2 分鐘→[95℃/30 秒，60℃/45 秒，72℃/1 分鐘]x 35 次)，將增幅之 PCR 產物以 1%瓊脂糖凝膠電泳後，用 QIAquick 凝膠萃取套組(QIAGEN)精製，然後用限制酵素 XbaI 切斷。將切斷之斷片，用 DNA 連接套組第 2 版(Takara)連結於表現載體 pEF-BOS-bsr，然後於大腸菌 DH5a 上轉形。調製其質體 pEF-BOS-bsr/hCCR5 以及確認 DNA 序列。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

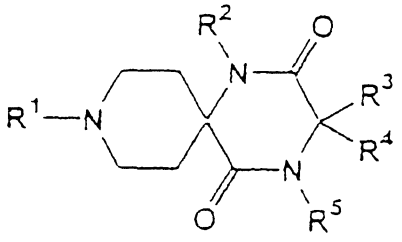
修正補充

四、中文發明摘要（發明之名稱：三氮螺[5.5]十一烷化合物及以該化合物為有效成分之藥劑）

本發明係關於一種通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之N-氧化物，其之無毒性鹽，以及以此等為有效成分之藥劑(式中，R^1為式(II)或式(III)；R^2為烷基或烯基等；R^3及R^4為H、(取代)烷基等，或者R^3及R^4合表式(IV)；以及R^5表示H及烷基等)。

英文發明摘要（發明之名稱：TRIAZASPIRO[5,5]UNDECANE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING THE SAME AS EFFECTIVE INGREDIENT）

The present invention proposes triazaspiro[5,5]undecane compounds represented by the following formula (I):



(I)

(wherein, R^1 represents formula (II) or formula (III), R^2 represents alkyl or alkenyl etc., R^3 and R^4 represent hydrogen, (substituted) alkyl etc., or R^3 together with R^4 represent formula(IV); and R^5 represents hydrogen and alkyl etc.), quaternary ammonium salts thereof, N-oxides thereof, nontoxic salts

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

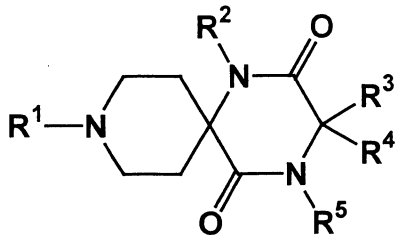
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

第 91105129 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(94 年 12 月 22 日)

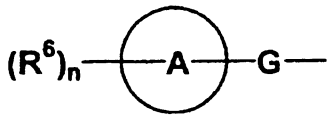
1. 一種通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽，其之 N-氧化物或其之藥學上可接受之鹽：

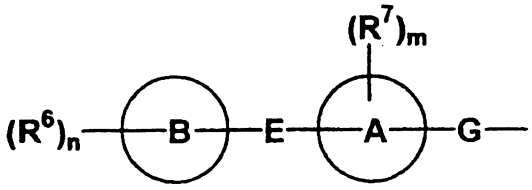


(I)

[式中，

R^1 為下述式(1)或式(2)表示之基：

(1)  、

(2) 

(基中：

G 表示單鍵、C_{1-4} 伸烷基、C_{2-4} 伸烯基或-CO-，

A 環表示(1)C_{5-10} 單環或二環式碳環或者(2)含有 1 至 2 個氮原子及/或 1 至 2 個氧原子之 5 至 10 員單環或二環式雜環，

R^6 表示

(1)C_{1-4} 烷基、

(2)鹵素原子、

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(3)腈基、

(4)三氟甲基、

(5)-OR^8基、

(6)-SR^9基、

(7)-$NR^{10}R^{11}$基、

(8)-$COOR^{12}$基、

(9)-$CONR^{13}R^{14}$基、

(10)-$SO_2NR^{15}R^{16}$基、

(11)-$NR^{17}SO_2R^{18}$基、

(12)-$S(O)R^{19}$基、

(13)-SO_2R^{20}基、

(14)-$N(SO_2R^{21})_2$基、

(15)被從(a)-OR^8基、(b)-$NR^{10}R^{11}$基及(c)Cyc1中選出之1個基取代之C_{1-4}烷基、或

(16)-$NR^{27}COR^{28}$基，

R^8至R^{17}各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2)C_{1-4}烷基、(3)Cyc1、(4)-OR^{22}基或(5)被從(a)-OR^{22}基、(b)-$NR^{23}R^{24}$基、(c)-$COOR^{25}$基及(d)Cyc1中選出之1個基取代之C_{1-4}烷基，

R^{10}與R^{11}，R^{13}與R^{14}以及R^{15}與R^{16}各與其鍵結之氮原子合表含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環(該雜環可被C_{1-4}烷基或羥基取代)，

R^{22}至R^{25}各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2)C_{1-4}烷基或(3)被C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，或者

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

R^{23}及R^{24}與其鍵結之氮原子合表含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環(該雜環可被C_{1-4}烷基或羥基取代)，

R^{18}至R^{21}各自獨立，分別表示C_{1-4}烷基，

R^{27}表示(1)氫原子、(2)C_{1-4}烷基、(3)Cyc1或(4)被從(a)-OR^{22}基、(b)-$NR^{23}R^{24}$基、(c)-$COOR^{25}$基及(d)Cyc1中選出之1個基取代之C_{1-4}烷基，

R^{28}表示(1)C_{1-4}烷基、(2) Cyc1或(3) 被從(a)-OR^{22}基、(b)-$NR^{23}R^{24}$基、(c)-$COOR^{25}$基及(d)Cyc1選出之一個基取代之C_{1-4}烷基，

Cyc1表示(1)C_{5-6}單環式碳環或(2)含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環(該碳環或雜環可被C_{1-4}烷氧基、鹵素原子或-$COOR^{29}$基取代(其中，R^{29}表示(1)氫原子、(2)C_{1-4}烷基、(3)Cyc1或(4)經(a)-OR^{22}基、(b)-$NR^{23}R^{24}$基、(c)-$COOR^{25}$基及(d)Cyc1選出之1個基取代之C_{1-4}烷基)，

E表示單鍵、-O-、-S-、-CO-或-CHOH-

B環表示(1)C_{5-6}單環式碳環或(2)含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環，

R^7表示C_{1-4}烷基或鹵素原子，

n表示0或1至4之整數，

m表示0或1至4之整數)；

R^2表示：

(1)C_{1-4}烷基，

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(2)C_{2-4}烯基，或者

(3)被從(a)-OR^{30}基、(b)-$NR^{31}R^{32}$基及(c)Cyc3中選出之1個基取代之C_{1-4}烷基(其中，R^{30}至R^{32}各自獨立，分別表示(1)氫原子、(2)C_{1-4}烷基、(3) Cyc3或(4)被Cyc3取代之C_{1-4}烷基，Cyc3表示(1)C_{5-6}單環式碳環或(2)含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環(該碳環或雜環可被C_{1-4}烷氧基取代))；

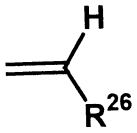
R^3及R^4各自獨立，分別表示：

(1)氫原子，

(2)C_{1-4}烷基，或

(3)被從(a)Cyc2及(b)羥基中選出之1至2個基取代之C_{1-4}烷基(其中，Cyc2表示(1)C_{5-6}單環式碳環或(2)含1至2個氮原子及/或1個氧原子之5至6員單環式雜環)，或者

R^3及R^4合表：



(基中，R^{26}表示C_{1-4}烷基或Cyc2)；以及

R^5表示氫原子或C_{1-4}烷基]。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，通式(I)中之R^3及R^4為氫原子者。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，通式(I)中之R^3為氫原子，以及

R^4為(1)C_{1-4}烷基，或

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

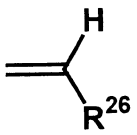
(2)經(a)Cyc2及(b)羥基選出之1至2個基取代之C_{1-4}烷基者。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，通式(I)中，R^3及R^4各自獨立，分別為

(1)C_{1-4}烷基，或

(2)經(a)Cyc2及(b)羥基選出之1至2個基取代之C_{1-4}烷基者。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，通式(I)中，R^3及R^4合表：



(式中，R^{26}表示與申請專利範圍第1項記載者相同之意義)。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為：

(1) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(2) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(3) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(4) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(5) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(6) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(7) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(8) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(9) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(10) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(11) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(12) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基六氫吡啶-1-基甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(13) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(14) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

烷；

(15) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺基磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(16) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(17) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(18) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(19) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯硫基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(20) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羥基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(21) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(22) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(23) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(24) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(25) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(26) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(27) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(28) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(29) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(30) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(31) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(32) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(33) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(34) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(35) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(36) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(37) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(38) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基) -1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(39) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(40) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(41) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(42) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(43) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(44) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(45) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(46) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(47) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(48) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(49) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(50) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(51) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-環己氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(52) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(53) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(54) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(55) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(56) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(57) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-苯乙基)苯基)吡唑-4-基甲基)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(58) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(59) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(60) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(61) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(62) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(63) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(64) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(65) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(66) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(67) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(68) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(69) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(70) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(71) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(72) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(73) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(74) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(75) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(76) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(77) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(78) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(79) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基亞磺醯基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(80) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(81) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(82) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(83) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(84) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(85) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((4-甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(86) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(87) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(88) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(89) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(90) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(91) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(92) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(93) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(94) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(95) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4- (N,N-

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

二甲胺磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(96) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(97) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(98) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基) -1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(99) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(100) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(101) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(102) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(103) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(104) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(105) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(106) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基-2E-丙烯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(107) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(羧甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(108) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基)丙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(109) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(110) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(111) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(112) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(113) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(嗎

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(114) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-甲磺醯苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(115) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(116) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(117) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡咔-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(118) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲基亞磺醯基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(119) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(120) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(121) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(122) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(環己胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(123) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(124) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-甲基亞磺醯基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(125) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(126) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(127) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(128) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(嗎啉-4-基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(129) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N,N-二甲胺基磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(130) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(131) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基 9-(4-(4-(N,N-二甲胺基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(132) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(133) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基-1-(4-甲氧羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(134) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(135) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(136) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(137) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-甲氧羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(138) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(139) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(140) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(141) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲胺基)丙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(142) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基-1-(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(143) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(六氫吡啶-1-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(144) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(145) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-((N,N-二甲胺基)甲基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(146) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(147) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(148) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(149) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(150) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-((甲氧羰基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(151) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-(羧甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(152) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-苯氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(153) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(154) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(155) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(156) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(157) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(158) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(159) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-甲基乙基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(160) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲基亞磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(161) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基)-9-(4-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(162) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-苯羰基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(163) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(1-苯基-1-羥甲基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(164) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(165) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺磺醯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(166) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(167) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(168) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(169) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

一烷；

(170) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(171) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-貳-甲磺醯基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(172) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲磺醯胺苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(173) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(174) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(175) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(176) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-胺羰苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(177) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺羰苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(178) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-胺磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(179) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(180) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(181) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(羥苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(182) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(183) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(184) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(185) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(186) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基)-9-(4-(3-甲氧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(187) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(188) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(189) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(190) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(191) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(6-(4-甲氧苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(192) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(193) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(194) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羥乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(195) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(196) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-嗎啉-4-基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(197) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(嗎啉-4-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(198) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(199) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(200) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(吡啶-1-氧化物-3-基氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(201) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基六氫吡啡-1-基磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(202) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(203) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-(二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(204) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(205) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲胺羰苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(206) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(207) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-((4-甲氧苯基)甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(208) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(3-甲氧丙胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(209) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-吡啶-2-基)乙基)胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(210) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

螺[5.5]十一烷；

(211) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(212) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(213) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(214) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(215) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(216) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(217) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(218) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯乙基)吡唑-4-基甲基) -1,4,9-三

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

氮螺[5.5]十一烷；

(219) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(220) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(環己胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(221) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲磺醯六氫吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(222) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-(2-羥乙胺羰基)苯氧基)苯甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷；

(223) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羥甲基苯氧基)苯甲基)-1,4, 9-三氮螺[5.5]十一烷；

(224) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(225) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1- (3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基) -1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(226) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1- (3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基) -1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(227) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(228) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(229) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(230) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-(3,4,5,6-四氫吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(231) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(232) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧苯甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(233) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(234) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環戊甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(235) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

-9-(4-(4-甲胺羰基)苯氧基苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(236) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(237) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(238) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(239) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(240) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲氧苯基甲胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(241) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲胺羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(242) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(243) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲氧羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

烷；

(244) (3R)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(1-環己基亞甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(245) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(246) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9- (4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(247) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9- (3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺磺醯基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(248) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9- (3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(249) (3S)-1-丙基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9- (4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(250) 1-丁基-2,5-二酮基-9- (4-(4-甲磺醯胺苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(251) 1-丁基-2,5-二酮基-9- (3,5-二甲基-1-環己基吡唑-4-基-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(252) (3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(253) (3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(254) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(255) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-苯氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(256) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-甲氧苯基)乙基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(257) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-9-(4-乙氧羰苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(258) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己基甲基-4-甲基-9-(4-苯氧苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(259) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-甲基丙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(260) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-甲氧乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(261) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-苯基乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(262) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(2-(4-氟苯基)乙醯胺基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(263) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-甲氧羰基苯胺羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

一烷；

(264) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-甲氧苯甲氧羰基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(265) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基-9-(2-(4-甲胺羰基苯氧基)吡啶-5-基甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(266) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1S)-1-羥基-1-環己甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(267) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(268) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-苯基甲基-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(269) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(270) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-羥甲基-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(271) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(272) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-3-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(273) (3R)-1-(4-甲氧苯甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(274) (3R)-1-苯甲基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(275) (3R)-1-(2-甲氧乙基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(276) (3R)-1-(吡啶-2-基甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(277) (3R)-1-(吡啶-3-基甲基)-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(278) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-環己甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(279) (3S)-1-丁基-2,5-二酮基-3-(吡啶-1-氧化物-2-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷·9-氧化物；

(280) 1-丁基-2,5-二酮基-3-(嗎啉-4-基甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(281) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-(N-羥胺甲醯基)苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

(282) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯羰基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；

(283) (3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己甲基)-9-(4-(4-甲胺羰基苯氧基)苯基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷；或者

此等之四級銨鹽、此等之N-氧化物或此等之藥學上可接受之鹽。

7. 一種趨化性細胞激素/趨化性細胞激素受體之作用之控制用醫藥組成物，其含有申請專利範圍第1項之通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之藥學上可接受之鹽做為有效成分。

8. 一種用於預防及/或治療氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性支氣管肺麴菌症、過敏性嗜酸球性胃腸症、腎炎、腎病、肝炎、關節炎、慢性關節風濕症、乾癬、鼻炎、結膜炎、缺血性再灌流傷害、多發性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窘迫症候群、伴隨細菌感染之休克、糖尿病、自體免疫疾病、移植器官排斥反應、免疫反應、癌轉移及後天性免疫不全症候群之醫藥組成物，其係包含申請專利範圍第1項之通式(I)表示之三氮螺[5.5]十一烷化合物，其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之藥學上可接受之鹽做為有效成分。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷，其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之藥學上可接受之鹽。

10.如申請專利範圍第1項、第6項、第9項之化合物，其為(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷鹽酸鹽。

11.如申請專利範圍第8項之醫藥組成物，其中，該化合物為(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷，其之四級銨鹽、其之N-氧化物或其之藥學上可接受之鹽。

12.如申請專利範圍第8或11項之醫藥組成物，其中，該化合物為(3R)-1-丁基-2,5-二酮基-3-((1R)-1-羥基-1-環己基甲基)-9-(4-(4-羧苯氧基)苯甲基)-1,4,9-三氮螺[5.5]十一烷鹽酸鹽者。

經濟部中央標準局員工福利委員會印製