

**發明專利說明書**

PD1073092(7)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

P613843P

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

※申請日期：

P6.10.15

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

**一、發明名稱：**(中文/英文)含有具特殊結構雜環化合物之抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白 $\beta$ 沈澱抑制劑或老化遲緩劑ANTIDEPRESSANT, NEUROPROTECTANT, AMYLOID  $\beta$  DEPOSITION INHIBITOR OR AGE RETARDANT CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING SPECIFIC STRUCTURE**二、申請人：**(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)(簽章) **ID :**

全藥工業股份有限公司(全藥工業株式会社)

ZENYAKU KOGYO KABUSHIKIKAISHA

**代表人：**(中文/英文)(簽章)

橋本一弘

HASHIMOTO, KAZUHIRO

**住居所或營業所地址：**(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋室町 3 丁目 2 番 9 號

2-9, Nihonbashi-Muromachi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

**國籍：**(中文/英文)

日本

Japan

**三、發明人：**(共 6 人)**姓名：**(中文/英文) **ID :**

1.山口芳正/YAMAGUCHI, YOSHIMASA

2.油井龍五/YUI, RYOGO

3.松野俊行/MATSUNO, TOSHIYUKI

4.齊藤賢一(齊藤賢一)/SAITOH, KENICHI

5.宮下仁志/MIYASHITA, HITOSHI

6.永田岳史/NAGATA, TAKESHI

國 籍：(中文/英文)

1.~6. 日本/Japan

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2006/10/13 特願 2006-280768

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術區域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

5.宮下仁志/MIYASHITA, HITOSHI

6.永田岳史/NAGATA, TAKESHI

國 籍：(中文/英文)

1.~6. 日本/Japan

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2006/10/13 特願 2006-280768

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術區域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明屬於醫藥化學領域，且係關於包含具有特殊結構式之雜環化合物之一種抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白 $\beta$ 沈澱抑制劑、或老化遲緩劑組成物。

### 【先前技術】

目前用於憂鬱症及恐慌症之藥物治療之藥物中，弗佛沙明 (fluvoxamine) 順丁烯二酸鹽 (1991 年) 及帕洛西汀 (paroxetine) 鹽酸鹽 (2000 年) 係發展作為選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI)。SSRI 為憂鬱症及恐慌症之急性治療及長期治療的第一線藥物。但 SSRI 有某些問題，諸如唯有透過長期投藥才能顯現藥效；由於不良副作用造成用藥中斷；以及不良副作用包括戒斷症狀及對認知功能的影響。因此強烈需要開發具有中間活性及較少副作用之有效藥物。

老化相關的因素之一為氧化壓力。據報告抗氧化物質具有抗老化活性。例如含抗氧化劑之烏龍茶被視為具有抗老化活性 (*Biol Pharm Bull* Vol 26 No 5 739-742 2003)。另一方面，雖然據報告，迪沛尼爾 (deprenyl) 可提高存活率，而用於巴金森氏症之治療上，作為單胺氧化酶 B 抑制劑，由於其抗氧化活性，效果已經獲得證實 (*Mech Ageing Dev* Vol 46 No 1-3 237-262 1988)。但此等物質並未能提供抗老化活性，也未能以滿意的程度提高動物存活率。

伊達拉風 (Edaravone) 是一種具有抗氧化活性之自由基清除劑，被用作為神經保護劑。但並非高度有效，曾經報

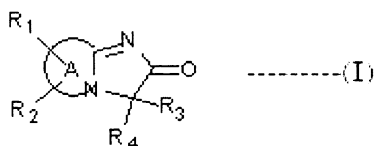
告有包括腎功能障礙等多種副作用 (The Japan Stroke Society: Clinical Guidline for Stroke(2004), 42-43)。

薑黃素是一種大量含於咖喱中之山薑黃 (*curcuma longa*) 之一種成分，薑黃素具有相當於處方藥非類固醇抗炎藥 (NSAID) 之抗炎及抗氧化活性。研究顯示薑黃素抑制澱粉狀蛋白相關病理 (Pharmacia, 日本藥理學會, Vol.38, No.9, 891-892, 2002)。但薑黃素並未以滿意的程度抑制  $\beta$  澱粉狀蛋白的沈澱。

國際公告案 WO01/009131 小冊及國際公告案 WO02/060907 小冊揭示有特殊結構含有雜環化合物之腦功能改善劑。已揭示雜環化合物為腦功能改善劑，可用於治療老年癡呆、阿茲海默氏症及相關病症之記憶力喪失及記憶力獲得/保持疾患。未曾揭示可用作為抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑、及老化遲緩劑之其它功效。

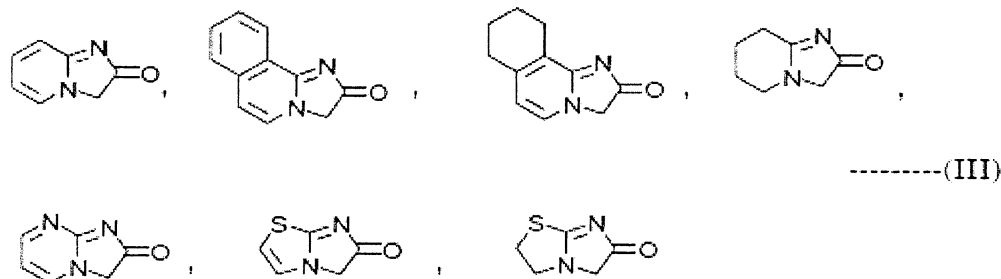
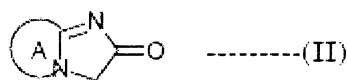
### 【發明內容】

本發明提供一種抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑、或老化遲緩劑組成物，其含有具有通式 (I) 之雜環化合物：



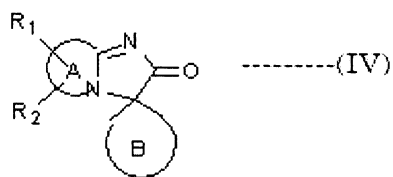
或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

通式 (I) 中，具有通式 (II) 之結構單位為選自於具有通式 (III) 之多型結構單位中之一個或一個以上結構單位。



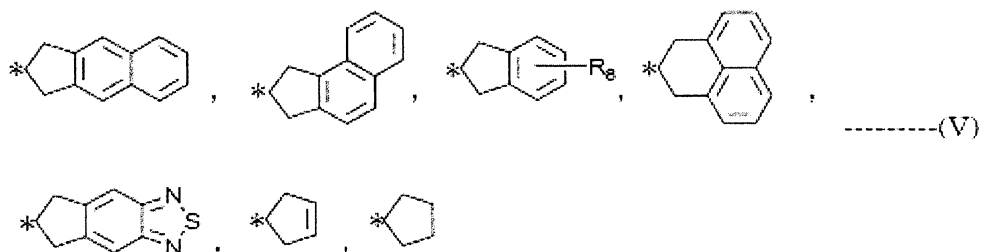
於通式 (I) 中， $R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所組成之組群。

此外，於通式 (I) 中， $R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、及  $-CH(R_7)-R_6$  所組成之組群；另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：



$R_6$  為選自於由乙烯基；乙炔基；視需要可經以  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1-C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代之苯基；苯乙基；吡啶基；噻吩基；及呋喃基所組成之組群中之一個或多個官能基。前述  $R_7$  為氫原子或  $C_1-C_6$  烷基。

此外，於通式(IV)中，結構單位 B 為選自於多型具有通式(V)之結構單位中之一個或一個以上結構單位。結構單位 B 結合於通式(V)中標示以 \* 之位置來形成一個螺環。



R<sub>8</sub> 為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。

式(I)化合物可用作為抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白 β 沈澱抑制劑、衰老延遲劑，用作為動物之老化遲緩劑及壽命延長劑。

本發明特別係關於用於有需要之哺乳動物治療或預防憂鬱症、躁鬱精神症、強迫症、恐慌症、或焦慮症之式(I)化合物，包含對該哺乳動物投予有效量之具有通式(I)之雜環化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

本發明亦係關於於有需要之哺乳動物減少或預防神經退化之式(I)化合物，包含對該哺乳動物投予有效量之通式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物。於一個具體例中，神經退化為選自於由暫時性缺血發作、腦出血、蜘蛛膜下腔出血、顱內出血、腦梗塞及/或高血壓腦病變所組成之組群中之一種或一種以上腦血管障礙所導致的結果。

本發明亦係關於於有需要之哺乳動物抑制澱粉狀蛋白

沈澱之式(I)化合物，包含對該哺乳動物投予有效量之具有通式(I)之化合物。於一個具體例中，澱粉狀蛋白沈澱為選自於澱粉狀蛋白變性病、腦澱粉狀蛋白血管病變、白內障、青光眼、青光眼之進行性發展、老化相關之黃斑部退化、風濕症、骨質疏鬆、代謝症候群、皺紋、及禿髮中之一種或一種以上澱粉狀蛋白病理所造成的結果或相關聯。

本發明亦係關於於有需要之動物延遲衰老之式(I)化合物，包含對該動物投予有效量之通式(I)雜環化合物。於一個具體例中，本發明提供與衰老相關聯之一種或一種以上病症之症狀(包括反應性、不活動性、毛髮光澤度及/或粗度、禿髮、潰瘍、眼周病灶、白內障、角膜不透明及/或駝背)惡化之改良及/或延遲。

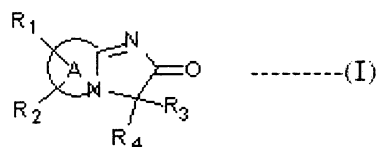
本發明亦係關於延長有需要之哺乳動物之壽命之式(I)化合物，包含對該哺乳動物投予有效量之具有通式(I)之化合物。

### 【實施方式】

本發明之具體例說明如下。如下具體例係有關一種抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白 $\beta$ 沈澱抑制劑、或老化遲緩劑組成物，其含有具有前述特殊結構式之雜環化合物(吡啶啉酮(azaindolizone)衍生物)及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

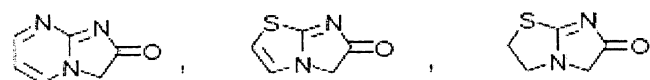
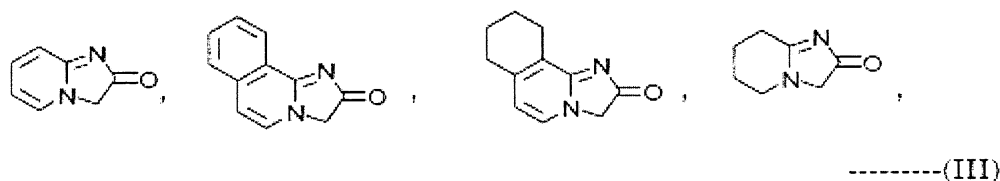
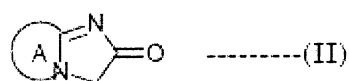
本發明有用之化合物全部皆含有具有通式(I)之一種雜環化合物：





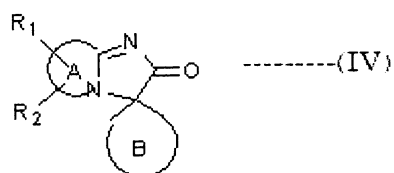
或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

通式 (I) 中，具有通式 (II) 之結構單位為選自於具有通式 (III) 之多型結構單位中之一個或一個以上結構單位。



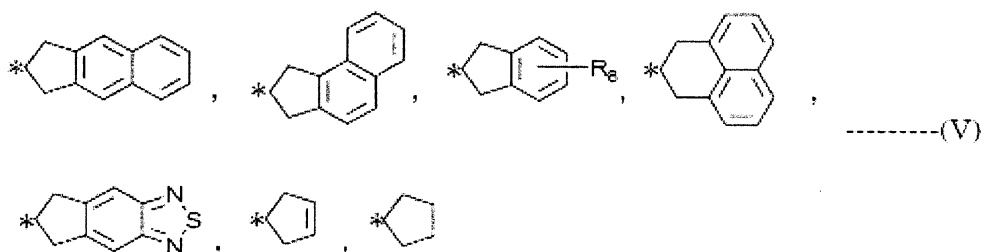
此外，於通式 (I) 中， $R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所組成之組群。

此外，於通式 (I) 中， $R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、及  $-CH(R_7)-R_6$  所組成之組群；另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：



前述  $R_6$  為選自於由乙烯基；乙炔基；視需要可經以  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1-C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代之苯基；苯乙基；吡啶基；噻吩基；及呋喃基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。前述  $R_7$  為氫原子或  $C_1-C_6$  烷基。

於通式 (IV) 中，結構單位 B 為選自於多型具有通式 (V) 之結構單位中之一個或一個以上結構單位。結構單位 B 結合於通式 (V) 中標示以 \* 之位置來形成一個螺環。



此處， $R_8$  為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。

當具有通式 (I) 之雜環化合物於結構式中有非對稱碳原子時，存在有來自於非對稱碳原子之其異構物及其混合物 (外消旋改性)。於此等情況下，全部皆係包括於後文說明之具體例中所使用之雜環化合物。

該雜環化合物具有通式 (I)。於通式 (I) 中，下列術語具有以下規定之定義及其實例。

「 $C_1-C_6$ 」一詞除非另行定義否則係指 1 至 6 個碳原子。「 $C_3-C_8$ 」一詞除非另行定義否則係指 3 至 8 個碳原子。「 $C_1-C_6$  烷基」一詞包括線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、

正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基及正己基。「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基」一詞包括線性或分支烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、及正己氧基。「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基」一詞包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。「鹵原子」一詞包括氟、氯、溴及碘。

本發明之實務上有用之雜環化合物並無特殊限制，只要具有前述特殊結構即可。例如可使用下列化合物。

- 3,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二丙烯基-8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二(2-丙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-5,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-乙氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 8-丙烯氧基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-環丙基甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-環庚氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

- 3,3-二苄基-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-6,8-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-氯-6-三氟甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 8-胺基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 8-乙醯胺基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二苄基-8-苄基胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(3-氯苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(3-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(2,4-二氯苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-二甲基胺基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-聯苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-氰基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-羥基-苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(3-苯基-1-丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(2,4-二氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-硝基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(4-羧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 8-苄氧基-3,3-貳(1-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
酮，
- 8-苄氧基-3,3-貳(3-甲基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
酮，

8-苄氧基-3,3-貳(4-甲基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
酮，

3-苄基-3-(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

3-乙基-3-(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

8-甲基-3,3-貳(3-吡啶基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
酮，

8-甲基-3,3-貳(4-吡啶基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
酮，

3,3-貳(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

3,3-貳(2-呋喃基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛]，

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-[2,3]二氫菲]，

螺[咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2'-苯并[f]四氫茛]，

螺[咪唑并[1,2-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2'-四氫茛]，

螺[2-甲基咪唑并[1,2-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2'-苯并[f]四氫  
茛]，

5,5-貳(4-氟苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-二苄基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-貳(4-甲基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-貳(4-氟基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-二苄基-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-貳(4-氟苄基)-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-二環己基-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

5,5-貳(4-氟基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，

- 5,5-二(2-丁烯基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-二丁基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-二環己基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-貳(2-噻吩基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 螺[2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2'-苯并[f]四氫茛茆]，
- 5,5-二丁基-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-二(2-丁烯基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-貳(4-甲基苄基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-  
酮，
- 5,5-貳(2-噻吩基甲基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-  
酮，
- 5,5-貳(4-氟苄基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 5,5-二苄基-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，
- 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]四氫茛茆]，
- 2-羥基-3-(2-萘基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶，
- 3-苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 螺[5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]  
四氫茛茆]，
- 3,3-二環己基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-貳(2-噻吩基甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶  
-2(3H)-酮，
- 3,3-二丁基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，
- 3,3-二丙基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，

螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]四氢茛],  
 3,3-二(2-丁烯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 3,3-二(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 3,3-二(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 3,3-二環己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 3,3-二(4-氰基苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 3,3-二(4-甲基苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮,  
 4,4-二苄基-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫咪唑,  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟四氢茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-甲氧基四氢茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-碘四氢茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氰基四氢茛)],  
 螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,2'-四氢茛],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
 吡)[4,5-c]四氢茛)],  
 螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
 吡)[4,5-c]四氢茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊烯)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-四氢茛],  
 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
 吡)[4,5-c]四氢茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-三氟甲基四氢  
 茛)],  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[e]四氢茛],

螺 [咪唑并 [2,1-a] 異喹啉 -2(3H)-酮 -3,1'-(3'-環戊烯)]，

螺 [8-苄氧基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 -3,1'-(3'-環戊烯)]，

螺 [7,8,9,10-四氫咪唑并 [2,1-a] 異喹啉 -2(3H)-酮 -3,1'-環戊烯]，

螺 [咪唑并 [2,1-a] 異喹啉 -2(3H)-酮 -3,1'-環戊烯]，以及

螺 [5,6,7,8-四氫咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]

式 (I) 雜環化合物可呈水合物或酸加成鹽形式，作為醫藥上可接受之鹽。可能之酸加成鹽包括無機酸鹽諸如氫氟酸鹽、硫酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、及磷酸鹽；及有機酸鹽諸如乙酸鹽、草酸鹽、丙酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、丙酮酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、桂皮酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及水楊酸鹽。

雜環化合物用於哺乳動物體特別人體之投藥方法、配方及劑量將說明如後。雜環化合物可經口或經腸道外投予。口服投藥之配方包括錠劑、包衣錠、散劑、粒劑、膠囊劑、微囊劑及糖漿劑。腸道外投藥配方包括注射用溶液劑 (包括凍乾製劑以及溶解供使用之製劑)、黏著性皮膚貼片及栓劑。

此等配方可使用醫藥上可接受之填充劑、黏結劑、潤滑劑、崩散劑、懸浮劑、乳化劑、防腐劑、安定劑、及分散劑製備，諸如乳糖、蔗糖、澱粉、糊精、結晶纖維素、高嶺土、碳酸鈣、滑石、硬脂酸鎂、及蒸餾水或食鹽水。



特別醫藥上可接受之成分包括甘露糖醇、微晶纖維素、羥基丙基纖維素及硬脂酸鎂。劑量可隨病人之症狀、年齡及體重而改變。成人每日使用 0.1 毫克至 100 毫克分成 1 至 3 劑投予。

於一個具體例中，本發明提供一種包含通式 (I) 化合物之抗憂鬱劑組成物。

發明人發現具有式 (I) 之雜環化合物於強制游泳試驗及尾部懸吊試驗中具有抗憂鬱劑活性，該等試驗容後於實施例中說明。篩檢化合物之抗憂鬱劑活性，顯示其中二苄基或四氫茛環形成螺環之吡啶啉酮衍生物具有強力抗憂鬱劑活性。此等化合物基於新穎機轉而具有抗憂鬱劑活性，該新穎機轉並未涉及血清素再吸收的抑制。於臨床前期研究中，化合物也顯示高度安全。

本具體例之抗憂鬱劑具有絕佳抗憂鬱劑效果。更特別，本具體例之抗憂鬱劑可於哺乳動物體抑制選自於由憂鬱症、躁鬱精神症、強迫症、恐慌症、及焦慮症所組成之組群中之一種或一種以上情緒障礙。

本具體例之抗憂鬱劑組成物中所含之雜環化合物較佳屬於下列化合物之一，原因在於該等化合物顯示於鼠尾懸吊試驗中有絕佳抗憂鬱劑活性，鼠尾懸吊試驗為於小鼠研究模型中測試化合物之抗憂鬱劑活性之典型試驗。

3,3-二苄基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮，

螺 [咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，

3,3-二丙基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮，

3,3-二丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，  
 5,5-二苄基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮，  
 3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮，  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟四氫茛)]，  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟基四氫茛)]，  
 螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛]，  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
 吡)[4,5-c]四氫茛)]，  
 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛]，  
 螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊烯)]，  
 3,3-貳(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮，  
 8-環丙基甲氧基-3,3-二丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-  
 酮，  
 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-羥基-四氫茛)]，  
 螺[8-羥基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛]，  
 螺[8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊  
 烯)]，及  
 螺[8-環丙基甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,4'-(1'-  
 環戊烯)]。

抗憂鬱劑化合物可利用可減輕或改善哺乳動物之憂鬱  
 症之手段投予。於一個具體例中，抗憂鬱劑化合物係經口  
 投予。於另一個具體例中，抗憂鬱劑係作為黏著性皮膚貼  
 片之一部分投予。另外，抗憂鬱劑化合物被調配成錠劑、  
 包衣錠、散劑、粒劑、膠囊劑、微囊劑及糖漿劑，呈口服

劑型之抗憂鬱劑容易投予哺乳動物包括人類。

抗憂鬱劑化合物可於 0.0005 毫克/千克體重或以上，更佳 0.005 毫克/千克體重或以上，及特佳 0.05 毫克/千克體重或以上之有效口服劑量投予。當抗憂鬱劑化合物係以此等下限之有效口服劑量或以上投予時，哺乳動物包括人類之抗憂鬱活性比較當投予更低劑量時之抗憂鬱活性改善。

於另一個具體例中，本發明提供一種包含式 (I) 化合物之神經保護劑組成物。

發明人發現具有前述特殊結構之雜環化合物於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，對於延遲海馬 CA1 領域之神經元死亡的研究中具有神經保護活性，該研究模型容後於實施例中說明。篩檢前述化合物之一衍生物有關神經保護活性，顯示其中四氫茛環形成螺環之吡啶啉酮衍生物具有強力神經保護活性。前述化合物係基於與抗氧化不同的新穎機轉而呈現神經保護活性。化合物於臨床前期研究中也顯示高度安全。

含有式 (I) 化合物之神經保護劑組成物係基於與伊達拉逢 (Edaravone) (其為具有抗氧化活性之神經保護劑) 不同的機轉於較低劑量有效。因此，預期神經保護劑組成物可防止如對伊達拉逢所報告之各項副作用 (諸如腎衰竭)。

本具體例之神經保護劑組成物具有絕佳神經保護活性。於一個具體例中，該組成物可於哺乳動物體抑制選自於由暫時性缺血發作、腦出血、蜘蛛膜下腔出血、顱內出血、腦梗塞、及高血壓腦病變所組成之組群中的一種或一

種以上腦血管病症。

本具體例之神經保護劑化合物較佳為螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茚]。本化合物於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，於減少海馬 CA1 區之延遲的神經元死亡之調查研究中具有絕佳神經保護活性，該研究模型為神經保護之典型動物研究模型，如後文於實施例中說明。

神經保護劑化合物可藉可於哺乳動物體提供神經保護之手段投予。較佳本具體例之神經保護劑化合物是經口服投予。於另一個具體例中，神經保護劑化合物可作為黏著性皮膚貼片之一部分投予。神經保護劑化合物被調配成錠劑、包衣錠、散劑、粒劑、膠囊劑、微囊劑及糖漿劑。呈口服劑型之神經保護劑容易投予哺乳動物包括人類。

神經保護劑化合物可於 0.005 毫克/千克體重或以上，更佳 0.05 毫克/千克體重或以上，及特佳 0.5 毫克/千克體重或以上之有效口服劑量投予。當神經保護劑化合物係以此等下限之有效口服劑量或以上投予時，哺乳動物包括人類之神經保護活性比較當投予更低劑量時之神經保護活性改善。

於另一個具體例中，本發明提供一種包含具有式 (I) 之化合物之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑組成物。

發明人發現具有前述特殊結構之雜環化合物藉澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫組織化學而具有抑制澱粉狀蛋白沈澱於海馬之活性。篩檢化合物衍生物之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性，顯示其中四氫茚環形成螺環之吡啶啉酮衍生物具有強力

澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性。前述化合物基於與抗氧化活性不同之新穎機轉而具有澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性。於臨床前期研究中該化合物也顯示為高度安全。

式 (I) 澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑係基於與薑黃素 (大量含於咖喱之山薑黃之一種成分，其具有抗氧化活性) 不同之機轉而於較低劑量有效。因此，此乃具有與薑黃素不同作用機轉之新穎澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑。

式 (I) 澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑具有澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱之絕佳抑制活性。更特別，式 (I) 澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑可於哺乳動物體抑制選自於由澱粉狀蛋白變性病、腦澱粉狀蛋白血管病變、白內障、青光眼、青光眼之進行性發展、老化相關之黃斑部退化、風濕症、骨質疏鬆、代謝症候群、皺紋、及禿髮所組成之組群中之一種或一種以上澱粉狀蛋白相關病理。

本具體例之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑較佳為螺 [咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，原因在於此種化合物具有於海馬澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫組織化學中，絕佳澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱之抑制活性，該研究模型為澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱之抑制活性之典型動物研究模型試驗，如後文於實施例中說明。

澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑化合物可藉任一種可於哺乳動物體達成澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱減少之手段投予。較佳澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑化合物係經口投予。於另一個具體例中，澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑係作為黏著性皮膚貼片之一

部分投予。另外，澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑化合物被調配成錠劑、包衣錠、散劑、粒劑、膠囊劑、微囊劑及糖漿劑，呈口服劑型之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑容易投予哺乳動物包括人類。

本具體例之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑化合物較佳係於 0.0005 毫克/千克體重或以上之有效口服劑量投予。於一個具體例中，化合物係呈含有 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 毫克之單位醫藥劑型之一部分投予。當澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑係以此下限之有效口服劑量或更高投予時，於哺乳動物包括人類之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性比較當投予較低劑量時之抑制活性改善。

於另一具體例中，本發明提供一種含有通式 (I) 化合物之老化遲緩劑組成物。本發明也提供一種用來延遲有需要之動物之衰老之包含通式 (I) 化合物之組成物，包含對該動物投予有效量之具有通式 (I) 之雜環化合物。於一個具體例中，包含通式 (I) 化合物之組成物可改善及/或延遲與衰老相關聯之一種或一種以上病症之症狀(包括反應性、不活動性、毛髮光澤度及/或粗度、禿髮、潰瘍、眼周病灶、白內障、角膜不透明及/或駝背)惡化。本發明提供一種用來延長有需要之哺乳動物之壽命之包含通式 (I) 化合物之組成物，包含對該哺乳動物投予有效量之通式 (I) 化合物。

發明人發現式 (I) 化合物於衰老加速小鼠於評級分數測量具有老化遲緩劑活性，該試驗如後文於實施例中說明。

篩檢化合物之老化遲緩劑活性顯示其中四氫茛環形成螺環之吡啶啉酮衍生物具有強力老化遲緩劑活性。前述化合物係基於與抗氧化活性不同之新穎機轉而發揮老化遲緩劑活性。該化合物於臨床前期研究中也顯示高度安全。

本具體例之老化遲緩劑化合物基於與烏龍茶及迪沛尼爾(二者皆具有抗氧化活性)不同之機轉而於較低劑量有效。因此，該化合物為具有與烏龍茶及迪沛尼爾不同之機轉之新穎老化遲緩劑。換言之，式(I)化合物可用作為具有與具抗氧化活性之藥物不同的新穎機轉之抗老化藥物。預期式(I)化合物具有老化遲緩劑活性，比烏龍茶及迪沛尼爾於更低劑量而有改良之功效。

本具體例之老化遲緩劑化合物具有絕佳老化遲緩劑活性。本具體例之老化遲緩劑化合物可減慢小鼠的老化過程，預期可減慢其它哺乳動物包括人類之老化過程。老化遲緩劑化合物也可延長小鼠之平均壽命，預期也可延長其它哺乳動物包括人類之平均壽命。

本具體例之老化遲緩劑化合物較佳為螺[咪啞并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛]，原因在於本化合物於衰老加速小鼠(其為老化遲緩劑活性之動物研究模型，將於後文的實施例中說明)中於評級分數之測量值具有絕佳老化遲緩劑活性。此外，本化合物於衰老加速小鼠可延長平均壽命，如後文於實施例中說明。

老化遲緩劑化合物可藉任一種可達成哺乳動物之衰老延遲之手段投予。較佳本具體例之老化遲緩劑化合物是經

口服投予。於另一個具體例中，老化遲緩劑化合物可作為黏著性皮膚貼片之一部分投予。老化遲緩劑化合物被調配成錠劑、包衣錠、散劑、粒劑、膠囊劑、微囊劑及糖漿劑，呈口服劑型之老化遲緩劑容易投予哺乳動物包括人類。

本具體例之老化遲緩劑化合物較佳係於 0.0005 毫克/千克體重或以上，更佳 0.005 毫克/千克體重或以上，及特佳 0.05 毫克/千克體重或以上之有效口服劑量投予。於一個具體例中，化合物係呈含有 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 毫克之單位醫藥劑型之一部分投予。當老化遲緩劑係以此下限或更高之有效口服劑量投予時，於哺乳動物包括人類之老化遲緩劑活性比較當投予較低劑量時之抑制活性改善。

老化遲緩劑化合物較佳係以 0.005 毫克/千克體重或以上之有效口服劑量投予來延長平均壽命。當老化遲緩劑化合物係於此下限或以上之有效口服劑量投予時，哺乳動物包括人類之平均壽命延長。

本發明之具體例係如前文說明。此等具體例僅供舉例說明之用。本發明可以多種其它方式實施，本發明絕非侷限於此。

例如，於前述具體例中，界定若干較佳之有效口服劑量範圍。但對其它投藥形式可測定其它有效劑量範圍。例如可適當測定藉注射投藥之較佳有效劑量範圍。此外，除了有效劑量之外，無需利用超過不必要之例行實驗，可對



特定投藥形式決定較佳投藥間隔之範圍。

#### 實施例

將進一步使用實施例說明本發明。但本發明絕非侷限於此。

#### 實施例 1：抗憂鬱劑活性

爲了改良於實施例 1 所述之具有特殊結構式之雜環化合物之抗憂鬱劑活性，於 ICR 小鼠(雄鼠)進行尾部懸吊試驗。首先，於經口投予 0.001、0.01 及 0.1 毫克/千克化合物後 1 小時，由距尾部梢端約 1 厘米夾緊小鼠尾部，懸吊及觀察 6 分鐘。於最後 4 分鐘測定不動的時間。觀察得不動時間爲 90 秒或以下時，考慮抗憂鬱劑活性爲陽性。

[表 1]

化合物	劑量(毫克/千克，口服)	時間(秒)
化合物 10	0.001	72.8
化合物 24	0.001	72.8
化合物 29	0.01	61.3
化合物 34	0.001	83.3
化合物 44	0.1	88
化合物 45	0.001	89.5
化合物 56	0.001	88.3
化合物 59	0.01	86.3
化合物 60	0.1	79.5
化合物 61	0.01	82
化合物 63	0.001	73
化合物 69	0.001	58.5
化合物 78	0.01	68.5
化合物 79	0.001	66.5
化合物 80	0.1	64.3
化合物 81	0.001	86.3
化合物 82	0.01	81.8
化合物 83	0.001	78
溶劑對照		113.2

如上示，於小鼠尾部懸吊試驗中觀察得不動時間為 90 秒或以下時，考慮全部化合物皆具有抗憂鬱劑活性。換言之，式 (I) 化合物顯示具有抗憂鬱劑活性。前述化合物之結構式之名稱列舉於後文之製備例。

#### 實施例 2：神經保護活性

爲了證實式 (I) 化合物之神經保護活性，於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，檢驗化合物 24 減少海馬 CA1 區之延遲神經元死亡之活性。

沙鼠(雄性，體重 55 克至 80 克)於 2% 鹵烷 (halothane) 吸入性麻醉下，以微鉗掐住暴露的雙側總頸動脈來造成腦缺血。缺血 4 分鐘後，去除微鉗，來再度灌流該腦缺血，且停止麻醉。再灌流後 4 日，移出腦部，以福馬林固定。製備後 4 微米之切片，使用蘇木素-伊紅染色。於各檢體兩側之整個海馬 CA1 領域之存活細胞係於顯微鏡下使用測微計來計算數目。得知每 0.5 毫米之存活細胞數目。

化合物 24 懸浮於 1% HPC，於腦缺血前 1 小時及再灌流後 5 小時口服投藥。然後由再灌流算起的次日至第 3 日，每日給予兩劑。海馬 CA1 領域之存活細胞數目係以平均 ± 標準差表示。曼惠特尼氏 (Mann-Whitney's) U 試驗用來獲得顯著差異。化合物 24 之有效口服劑量繪圖爲橫軸，每 0.5 毫米之存活細胞數目作圖爲縱軸。

於假 (sham) 手術組 (n=7) 之海馬 CA1 領域之存活細胞數目爲  $117.3 \pm 2.3 / 0.5$  毫米。另一方面，溶劑對照組 (n=7) 之存活細胞數目爲  $18.1 \pm 1.0 / 0.5$  毫米；觀察到經由腦缺血-再

灌流於海馬 CA1 領域之存活細胞數目顯著減少，換言之延遲神經元死亡的起點。

第 1 圖為圖解代表圖，說明於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，化合物 24 之海馬 CA1 區之保護活性。於第 1 圖中，\*\*指示相對於對照  $p < 0.01$ 。

第 2 圖含有照片，說明於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，延遲海馬 CA1 區之神經元死亡之神經保護活性。左相片顯示未給予化合物 24 之情況，右相片顯示給予化合物 24 之情況。

當化合物 24 係以 0.001 至 20 毫克/千克之口服劑量投予時，海馬 CA1 領域之存活細胞數目為劑量相依性，如第 1 圖及第 2 圖所示，於 0.01 毫克/千克 ( $n=7$ )、0.1 毫克/千克 ( $n=8$ )、及 1 毫克/千克 ( $n=9$ ) 之劑量群顯著增加 (\*\*)(存活細胞數目：0.01 毫克/千克：27.8±1.9/0.5 毫米，0.1 毫克/千克：32.5±9.4/0.5 毫米，1 毫克/千克：44.3±9.4/0.5 毫米)。

由前述結果，化合物 24 顯示可減少神經元死亡而為有效神經保護劑。如此預期化合物 24 可有效作為腦血管病症(諸如暫時性缺血發作、腦出血、蜘蛛膜下腔出血、顱內出血、腦梗塞及高血壓腦病變)用之神經保護劑。

如前述，式 (I) 化合物顯示於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，於用於減少海馬 CA1 領域之延遲神經元死亡之調查研究中具有神經保護活性。

實施例 3：澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性

為了顯示該等式 (I) 化合物具有澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制

活性，檢驗化合物 24 對澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱之活性。

實驗係使用衰老加速小鼠 (SAMP8) (雄性，研究開始時為 8 月齡)。於飲水中約投予 0.1~0.002 毫克/千克/日化合物。投藥後 8 週取出小鼠腦，藉米沙康 (Methacarn) 固定 (甲醇：氯仿：乙酸 = 6：3：1) 及埋入石蠟。然後使用薄片切片機製備厚 8 微米之切片。

切片使用維特史達汀 (VECTASTAIN) ABC 套件組以鏈絲菌抗生物素-生物素免疫染色。於 10% 當量濃度山羊血清培養 1 小時後，抗澱粉狀蛋白  $\beta$  ( $A\beta$ ) 抗體以 PBS 稀釋至 10 倍，於 4°C 培養隔夜。次日，以 PBS 清洗，與生物素化抗兔二次抗體培養 1.5 小時，以 PBS 清洗及與經過氧化酶標示之鏈絲菌抗生物素培養 1.5 小時。使用 DAB 目測觀察免疫反應，製備檢體。

於顯微鏡下方計數海馬中之免疫反應性類似  $A\beta$  顆粒，類似  $A\beta$  之免疫反應性顆粒於海馬中觀察為褐色沈積物。對每一個體的一個切片進行計數。

第 3 圖含有照片，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫反應性細胞數目之影響。頂相片顯示由 8 月齡開始以自來水作為飲水達 2 個月時間之衰老加速小鼠 (SAMP8) 之海馬中之類似澱粉狀蛋白  $\beta$  之顆粒之染色影像。底相片顯示由 8 月齡開始以有效口服劑量 0.1 毫克/千克/體重於飲水中給予化合物 24 連續 2 個月之衰老加速小鼠 (SAMP8) 之海馬中之類似澱粉狀蛋白  $\beta$  之顆粒之染色影像。

第 4 圖含有圖解代表圖，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫反應性細胞數目之影響。化合物 24 之有效口服劑量作圖為橫座標，澱粉狀蛋白  $\beta$ -免疫反應性顆粒數目作圖為縱座標。九頭衰老加速小鼠 (SAMP8) 並未給予化合物 24。5 頭、8 頭及 7 頭衰老加速小鼠 (SAMP8) 分別以口服劑量 0.002 毫克、0.01 毫克及 0.1 毫克 / 千克體重投予化合物 24。

如第 3 圖及第 4 圖所示，由 8 月齡開始給予自來水作為飲水連續 2 個月之衰老加速小鼠 (SAMP8) 觀察得海馬中之類似澱粉狀蛋白  $\beta$  之免疫反應性。另一方面，以口服劑量 0.002 毫克 / 千克 / 日、0.01 毫克 / 千克 / 日及 0.1 毫克 / 千克 / 日於飲水中給予化合物 24 連續 2 個月之衰老加速小鼠 (SAMP8) 之類似澱粉狀蛋白  $\beta$  之免疫反應性降低。由於給予化合物 24 結果，澱粉狀蛋白  $\beta$ -免疫反應性顆粒之數目顯著 (\*) 降低。

如前述，化合物 24 抑制澱粉狀蛋白  $\beta$  的沈澱。化合物 24 可使用之與澱粉狀蛋白相關之病理包括白內障、青光眼、青光眼之進行性發展、老化相關之黃斑部退化、風濕症、骨質疏鬆、代謝症候群、皺紋、及禿髮，其中澱粉狀蛋白  $\beta$  被視為該病症之一項因素。化合物 24 抑制澱粉狀蛋白  $\beta$  之沈澱，因此也可用於治療澱粉狀蛋白變性或腦澱粉狀蛋白血管病變，該等病症係以澱粉狀蛋白之微纖維及沈澱物為特徵。

如前述，式 (I) 化合物顯示於澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫組織化學

中具有澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性。

#### 實施例 4：老化遲緩劑活性

爲了顯示式 (I) 化合物具有老化遲緩劑活性，對化合物 24 用以預防老化的進一步惡化以及延長衰老加速小鼠 (SAM) 之平均壽命之功效進行研究。

研究中使用衰老加速小鼠 (SAMP8) (雄性，研究起點爲 8 月齡)。

溶解於自來水之化合物 24 以 0.001、0.01 或 0.1 毫克 / 千克 / 日劑量作爲飲水給予衰老加速小鼠。自來水係給予對照小鼠作爲飲水。

作爲衰老加速小鼠的老化指標，於長期研究中測定於 0、4、8、12 及 16 週飲水投藥後之評級分數 (Takeda 等人，1981) 及於長期研究中測定於 12、16、20、24、28 及 32 週飲水投藥後之評級分數。

第 5 圖含有圖解代表圖，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對評級分數之影響。第 5(A) 圖顯示短期研究結果，第 5(B) 圖顯示長期研究結果。二圖中，投藥週數繪圖作爲橫座標，評級分數作圖爲縱座標。

如第 5(A) 圖所示，由結果可知，給予自來水之衰老加速小鼠 (SAMP8) 於 12 週給予飲用水後作爲老化指標的評級分數開始增加；而飲水中給予化合物 24 之衰老加速小鼠 (SAMP8) 中之評級分數未增加。以有效口服劑量 0.001、0.01 及 0.1 毫克 / 千克 / 日於飲水中給予化合物 24 之各組，於 16 週觀察得此種活性有顯著差異 (\*)。飲水中以有效口服劑量

0.1 毫克/千克/日給予化合物 24 之該組之差異值得注意。

如第 5(B)圖所示，於有效口服劑量 0.01 毫克/千克/日於飲水中給予化合物 24 之該組於第 20 週至第 32 週具有顯著差異(\*、\*\*)。於有效口服劑量 0.1 毫克/千克/日於飲水中給予化合物 24 之該組於第 16 週至第 32 週具有顯著差異(\*、\*\*)。結果顯示化合物 24 可顯著預防衰老加速小鼠(SAMP8)之老化。

第 6 圖為圖解代表圖，說明化合物 24 對衰老加速小鼠(SAMP8)之存活率之影響。小鼠之年齡(月數)作圖為橫座標，存活率(%)作圖為縱座標。

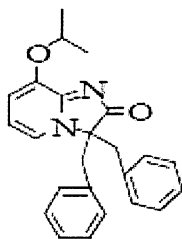
第 6 圖結果顯示比較給予自來水之衰老加速小鼠(SAMP8)之對照組，以有效口服劑量 0.01 毫克/千克/日於飲水中給予化合物 24 之該組中，於任何年齡(以月數表示)之平均壽命延長。如此，化合物 24 於衰老加速小鼠(SAMP8)顯示可延長平均壽命。

如前文說明，於衰老加速小鼠(SAM)研究化合物 24 用於防止老化之進一步惡化及延長平均壽命之調查研究中，式(I)化合物顯然具有老化遲緩劑活性且延長平均餘命。具體例中所述之化合物之製備

後文舉例說明藉國際公告案第 01/09131 號之小冊實例中之方法製備之若干具有通式(I)之雜環化合物。更特別係參照國際公告案第 01/09131 號之小冊及國際公告案第 2002/060907 號之小冊合成。

製備例 1

具有如下通式之 3,3-二苄基-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 1)之製備例說明如後。



81 毫克金屬鈉添加至 3.0 毫升絕對乙醇，於室溫攪拌 1 小時。加入 586 毫克(1.77 毫莫耳)溴化 2-胺基-3-異丙氧基-1-(乙氧羰基甲基)吡啶鎊，其進一步於室溫攪拌 1 小時。然後 605 毫克(3.54 毫莫耳)苄基溴於 0°C 添加至反應混合物，及於室溫攪拌 4 小時。沈澱晶體經過濾出及乾燥。所得晶體由乙醇再結晶，獲得 588 毫克標題化合物(產率：92%)。

所得化合物之分析結果例如如下。結果顯示所得化合物為目標化合物。

熔點：247-248°C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (6H, d, J=6Hz), 3.15 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 4.60 (1H, sept, J=6Hz), 6.48 (1H, t, J=7Hz), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.2 (11H, m);

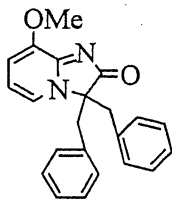
MS m/z: 372 (M<sup>+</sup>)

製備例 2：

式(I)化合物 2 至 40 各自係以製備例 1 之相同方式而由個別起始物料製備。對各化合物給予所得化合物之分析結果。結果顯示所得化合物為目標化合物 2 至 40。

3,3-二苄基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 2)



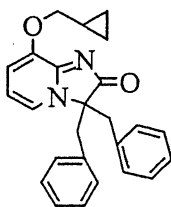


熔點：274-275℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 3.69 (3H, s), 6.49 (1H, t, J=7Hz), 6.67 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.2 (11H, m);

MS m/z: 344 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-環丙基甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮  
(化合物 3)

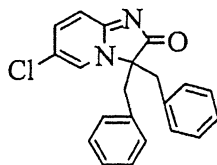


熔點：236-237℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.12 (2H, q, J=5Hz), 0.45 (2H, q, J=6Hz), 0.99 (1H, m), 3.16 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 3.73 (2H, d, J=7Hz), 6.47 (1H, t, J=7Hz), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 7.0-7.2 (11H, m);

MS m/z: 384 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 4)



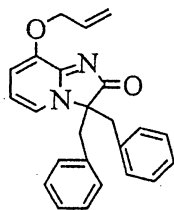
熔點：246-248℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.16 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.70 (1H, d, J=10Hz), 7.0-7.2 (12H, m);

MS m/z: 348 (M<sup>+</sup>).

8-丙烯氧基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 5)

物 5)



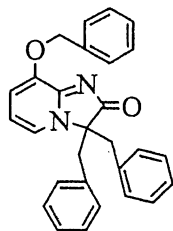
熔點：214-215℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.16 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 4.4-4.5 (2H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.7-5.9 (1H, m), 6.47 (1H, t, J=7Hz), 6.74 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.2 (11H, m);

MS m/z: 370 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物

6)



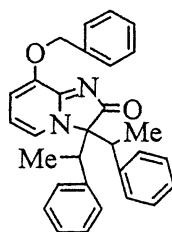
熔點：240-241℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (2H, d, J=14Hz), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 5.03 (2H, s), 6.39 (1H, t, J=8Hz), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 7.0-7.2 (16H, m);

MS m/z: 420 (M<sup>+</sup>).

8-苄氧基-3,3-貳(1-苄基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

(化合物 7)

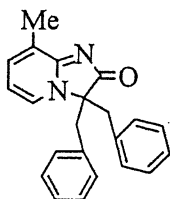


熔點：234-235℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (6H, d, J=7Hz), 3.51 (2H, q, J=7Hz), 5.11 (2H, s), 6.14 (1H, t, J=7Hz), 6.41 (1H, d, J=7Hz), 6.63 (1H, d, J=8Hz), 7.0-7.2 (15H, m);

MS m/z: 448 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 8)

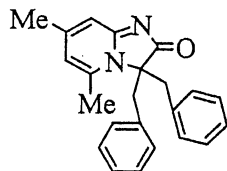


熔點：262-263℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (3H, s), 3.31 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 6.60 (1H, t, J=7Hz), 6.9-7.2 (12H, m);

MS m/z: 328 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-5,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 9)

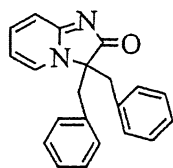


熔點：237-238℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.40 (2H, d, J=15Hz), 3.71 (2H, d, J=15Hz), 6.11 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.0-7.2 (10H, m);

MS m/z: 342 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 10)

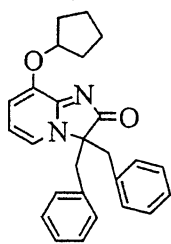


熔點：>300℃；

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 3.39 (4H, s), 6.60 (1H, d, J=9Hz), 6.8-7.2 (11H, m), 7.56 (1H, t, J=7Hz), 8.75 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 314 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-環戊氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 11)

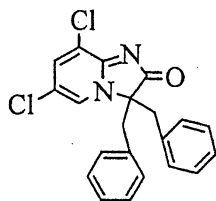


熔點：268-269℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.4-1.7 (8H, m), 3.15 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 4.7-4.9 (1H, m), 6.47 (1H, t, J=7Hz), 6.72 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.2 (11H, m);

MS m/z: 398 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-6,8-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 12)

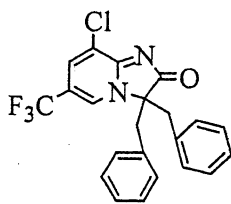


熔點：260-261℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.9-7.3 (11H, m), 7.41 (1H, d, J=2Hz);

MS m/z: 382 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-氯-6-三氟甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 13)

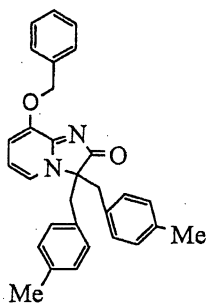


熔點：234-236℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.22 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.9-7.0 (4H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (1H, d, J=2Hz);

MS m/z: 416 (M<sup>+</sup>).

8-苄氧基-3,3-貳(3-甲基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮  
(化合物 14)

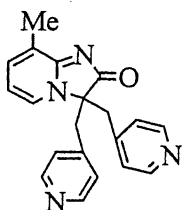


熔點：233-235℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20 (6H, s), 3.14 (2H, d, J=14Hz), 3.48 (2H, d, J=14Hz), 5.05 (2H, s), 6.38 (1H, t, J=7Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.7-7.3 (14H, m);

MS m/z: 448 (M<sup>+</sup>).

8-甲基-3,3-貳(4-吡啶基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮  
(化合物 15)

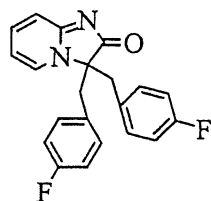


熔點：228-230℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.01 (3H, s), 3.13 (2H, d, J=14Hz), 3.60 (2H, d, J=14Hz), 6.60 (1H, t, J=7Hz), 6.95 (4H, d, J=6Hz), 7.22 (1H, d, J=7Hz), 7.46 (1H, d, J=7Hz), 8.40 (4H, d, J=6Hz);

MS m/z: 330 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 16)

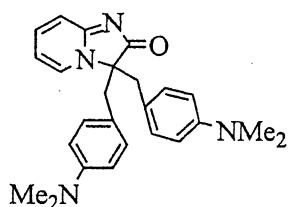


熔點：290-292℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.13 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 6.62 (1H, t, J=7Hz), 6.7-6.9 (5H, m), 6.9-7.1 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=7Hz), 7.52 (1H, brd, J=7Hz);

MS m/z: 350 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-二甲基氨基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 17)

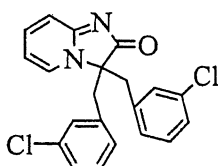


熔點：>300℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.86 (12H, s), 3.09 (2H, d, J=14Hz), 3.37 (2H, d, J=14Hz), 6.4-6.6 (5H, m), 6.7-6.9 (5H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 400 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(3-氯苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 18)

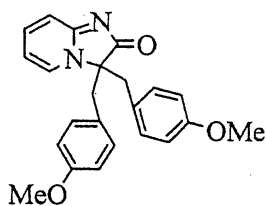


熔點：271-272 °C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.14 (2H, d, J=14Hz), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 6.66 (1H, t, J=7Hz), 6.80 (1H, d, J=7Hz), 6.9-7.2 (8H, m), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 7.51 (1H, brd, J=7Hz);

MS m/z: 382 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物  
19)

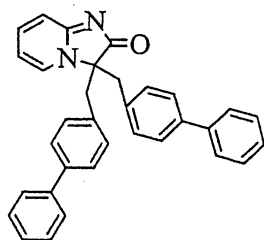


熔點：248-251 °C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.66 (6H, s), 3.67 (2H, d, J=15Hz), 4.00 (2H, d, J=15Hz), 6.59 (4H, d, J=9Hz), 6.93 (4H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, t, J=7Hz), 6.71 (1H, d, J=7Hz), 7.91 (1H, t, J=7Hz), 9.78 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 374 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-聯苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物  
20)

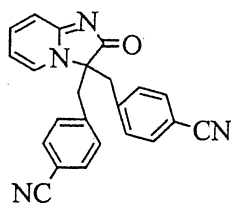


熔點：>300 °C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.25 (2H, d, J=14Hz), 3.62 (2H, d, J=14Hz), 6.58 (1H, t, J=7Hz), 6.77 (1H, d, J=7Hz), 7.11 (4H, d, J=7Hz), 7.3-7.6 (16H, m);

MS m/z: 466 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-氰基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物  
21)

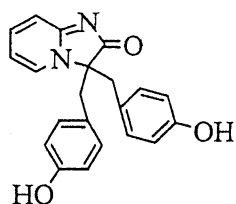


熔點：294°C (分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.19 (2H, d, J=14Hz), 3.70 (2H, d, J=14Hz), 6.6-6.8 (2H, m), 7.13 (4H, d, J=7Hz), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 7.45 (4H, d, J=7Hz), 7.62 (1H, brd, J=7Hz);

MS m/z: 364 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-羥基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 22)

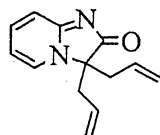


熔點：276.5-277.5°C；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.62 (2H, d, J=14Hz), 3.66 (2H, d, J=14Hz), 6.58 (4H, d, J=9Hz), 6.78 (4H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, d, J=7Hz), 7.63 (1H, t, J=7Hz), 8.12 (1H, t, J=7Hz), 9.25 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 346 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 23)



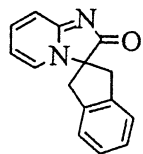
熔點：64-66°C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (2H, dd, J=9Hz, J=14Hz), 2.86 (2H, dd, J=6Hz, J=14Hz), 4.99 (2H, dd, J=1Hz, J=7Hz), 5.04 (2H, d, J=1Hz), 5.4-5.6 (2H, m), 6.67 (1H, t, J=7Hz), 7.17 (1H, d, J=7Hz), 7.52 (1H, d, J=7Hz), 7.59 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 214 (M<sup>+</sup>).



螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茚](化合物 24)

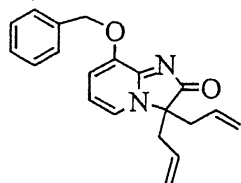


熔點：206°C(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.16 (2H, d, J=16Hz), 3.89 (2H, d, J=16Hz), 6.49 (1H, t, J=7Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (4H, m), 7.61 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 236 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丙烯基-8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 25)

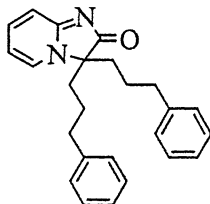


熔點：160-162°C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (2H, dd, J=8Hz, J=14Hz), 2.86 (2H, dd, J=6Hz, J=14Hz), 4.96 (2H, dd, J=1Hz, J=5Hz), 5.01 (2H, d, J=1Hz), 5.29 (2H, s), 5.4-5.6 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=7Hz, J=8Hz), 6.94 (1H, d, J=7Hz), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.3-7.5 (5H, m);

MS m/z: 320 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(3-苯基-1-丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 26)

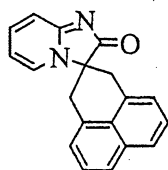


熔點：227-228℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.9-1.1 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 6.61 (1H, t, J=7Hz), 7.0-7.1 (4H, m), 7.1-7.3 (8H, m), 7.58 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 370 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-[2,3]二氫菲](化合物 27)

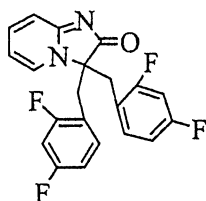


熔點：262℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.12 (2H, d, J=17Hz), 3.98 (2H, d, J=17Hz), 6.18(1H, t, J=7Hz), 6.48 (1H, d, J=7Hz), 7.24 (1H, d, J=7Hz), 7.34 (2H, d, J=7Hz), 7.4-7.6 (3H, m), 7.86 (2H, d, J=7Hz);

MS m/z: 286 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(2,4-二氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 28)

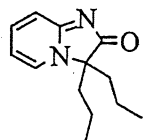


熔點：269-271℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.38 (2H, d, J=14Hz), 3.47 (2H, d, J=14Hz), 6.5-6.7 (3H, m), 6.7-6.8 (3H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (1H, m);

MS m/z: 368 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 29)

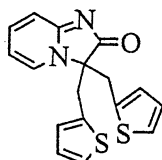


熔點：73-75℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.7-0.9 (8H, m), 1.1-1.3 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 6.73 (1H, t, J=7Hz), 7.19 (1H, d, J=7Hz), 7.50 (1H, d, J=7Hz), 7.63 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 218 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 30)

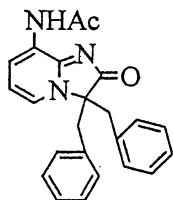


熔點：289.5℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.41 (2H, d, J=15Hz), 3.70 (2H, d, J=15Hz), 6.64 (1H, t, J=7Hz), 6.7-7.0 (5H, m), 7.07 (2H, dd, J=1Hz, J=5Hz), 7.38 (1H, d, J=7Hz), 7.48 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 326 (M<sup>+</sup>).

8-乙酰氨基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 31)

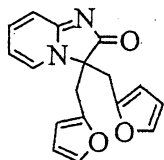


熔點：235-237℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (3H, s), 3.20 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.61 (1H, t, J=7Hz), 6.9-7.1 (4H, m), 7.1-7.2 (7H, m), 7.78 (1H, brs), 8.39 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 371 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(2-呋喃基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 32)

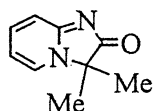


熔點：205℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.37 (4H, s), 6.11 (2H, d, J=3Hz), 6.23 (2H, dd, J=2Hz, J=3Hz), 6.56 (1H, t, J=7Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.20 (2H, d, J=2Hz), 7.22 (1H, d, J=7Hz), 7.51 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

3,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 33)

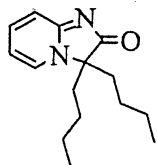


熔點：200-202℃；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 1.93 (6H, s), 7.72 (1H, t, J=7Hz), 7.78 (1H, d, J=7Hz), 8.50 (1H, t, J=7Hz), 9.01 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 162 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 34)

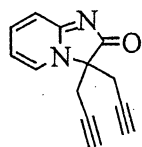


熔點：100.5-102℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.6-0.9 (8H, m), 1.0-1.3 (6H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 6.71 (1H, t, J=7Hz), 7.19 (1H, d, J=7Hz), 7.50 (1H, d, J=7Hz), 7.62 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 246 (M<sup>+</sup>).

3,3-二(2-丙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 35)

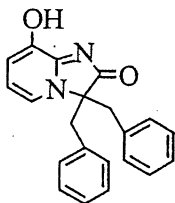


熔點：172-175℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07 (2H, t, J=3Hz), 2.80 (2H, dd, J=3Hz, J=17Hz), 3.08 (2H, dd, J=2.6Hz, J=17Hz), 6.75 (1H, t, J=7Hz), 7.24 (1H, d, J=7Hz), 7.69 (1H, t, J=7Hz), 8.02 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 210 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 36)

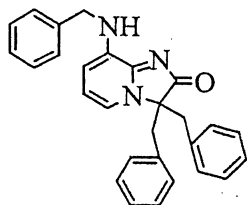


熔點：283-285℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.20 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.58 (1H, t, J=7Hz), 6.87 (1H, d, J=7Hz), 6.9-7.0 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=7Hz), 7.1-7.2 (6H, m);

MS m/z: 330 (M<sup>+</sup>).

3,3-二苄基-8-苄基胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 37)

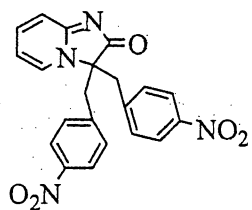


熔點：250℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.42 (2H, d, J=14Hz), 3.70 (2H, d, J=14Hz), 4.35 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, d, J=7Hz), 7.0-7.3 (16H, m), 7.48 (1H, d, J=7Hz), 8.66 (1H, brs);

MS m/z: 419 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-硝基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 38)

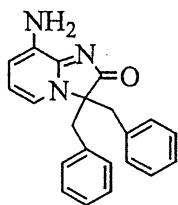


熔點：>300℃；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.21 (2H, d, J=14Hz), 3.67 (2H, d, J=14Hz), 6.66 (1H, t, J=7Hz), 6.75 (1H, d, J=7Hz), 7.15 (4H, d, J=9Hz), 7.39 (1H, t, J=7Hz), 7.42 (4H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 404 (M<sup>+</sup>).

8-氨基-3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 39)

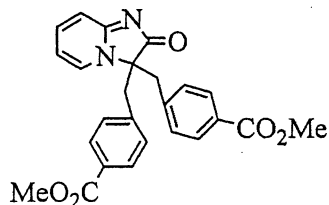


熔點：283-285℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (2H, d, J=14Hz), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 4.06 (2H, brs), 6.4-6.5 (2H, m), 6.94 (1H, t, J=7Hz), 7.0-7.1 (4H, m), 7.1-7.2 (6H, m);

MS m/z: 330 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(4-甲氧羰基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 40)



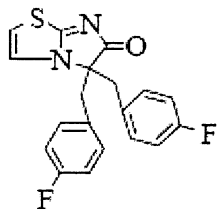
熔點：289-290℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.22 (2H, d, J=14Hz), 3.66 (2H, d, J=14Hz), 3.86 (6H, s), 6.60 (1H, t, J=7Hz), 6.70 (1H, d, J=7Hz), 7.0-7.1 (4H, m), 7.35 (1H, t, J=7Hz), 7.50 (1H, d, J=7Hz), 7.8-7.9 (4H, m);

MS m/z: 430 (M<sup>+</sup>).

## 製備例 3

具有如下通式之 5,5-貳(4-氟苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物 43)之製備例說明如下。



首先 300 毫克(1.4 毫莫耳)溴化 2-胺基-3-乙氧羰基甲基噻唑鎊及然後 1.15 毫升(9.0 毫莫耳)對氟苄基溴添加至由 210 毫克(9.0 毫莫耳)金屬鈉所製備之乙氧化鈉乙醇溶液(10 毫升),同時以冰冷卻及於室溫攪拌隔夜。藉於減壓下蒸餾去除溶劑,加水至殘餘物。所得混合物使用乙酸乙酯萃取數次,以飽和食鹽水清洗,以無水硫酸鎂脫水。於減壓下蒸餾去除溶劑,殘餘物以矽氧凝膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)。852 毫克(80.0%)標題化合物係以晶體形式獲得。由乙醇再結晶,獲得白色晶體,具有熔點高於 300°C。

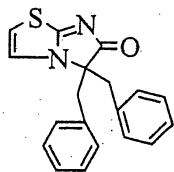
所得化合物之分析結果列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物。

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.23 (2H, d, J=14Hz), 3.43 (2H, d, J=14Hz), 6.66 (1H, d, J=4Hz), 6.8-6.9 (4H, m), 6.9-7.1 (4H, m), 7.28 (1H, d, J=4Hz);  
MS m/z: 356 (M<sup>+</sup>).

## 製備例 4

具有與起始物料相對應之通式之化合物 44 至 68 各自係以製備例 3 之相同方式製備。所得化合物之分析結果列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物。

5,5-二苄基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物 44)

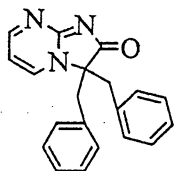


熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ ；

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.69 (2H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.3-7.4 (4H, m), 7.5-7.6 (6H, m), 8.44 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ );

MS m/z: 320 ( $M^+$ ).

3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮(化合物 45)

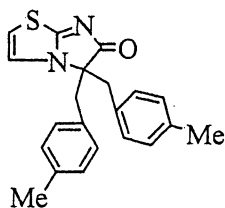


熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ ；

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.42 (4H, dd,  $J=14\text{Hz}$ ,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.9-7.0 (5H, m), 7.1-7.2 (6H, m), 8.46 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $J=6\text{Hz}$ );

MS m/z: 315 ( $M^+$ ).

5,5-二(4-甲基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物 46)



熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ ；

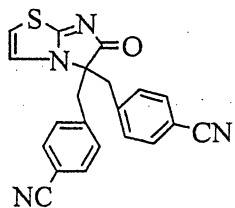
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.20 (6H, s), 3.24 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 6.84 (4H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6.97 (4H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03 (4H, d,  $J=4\text{Hz}$ );

MS m/z: 348 ( $M^+$ ).

5,5-二(4-氰基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物



47)

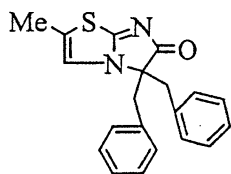


熔點：264-267℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.23 (2H, d, J=14Hz), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 6.54 (1H, d, J=6Hz), 7.02 (1H, d, J=6Hz), 7.15 (4H, d, J=9Hz), 7.51 (4H, d, J=9Hz);

MS m/z: 370 (M<sup>+</sup>).

5,5-二苄基-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物48)



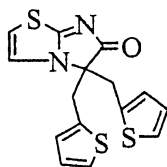
熔點：>300℃；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub> (1:1)) δ: 2.34 (3H, d, J=1Hz), 3.28 (2H, d, J=13Hz), 3.43 (2H, d, J=13Hz), 7.0-7.1 (4H, m), 7.1-7.3 (7H, m);

MS m/z: 334 (M<sup>+</sup>).

5,5-貳(2-噻吩基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物

49)



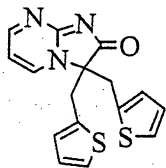
熔點：286℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.43 (2H, d, J=15Hz), 3.60 (2H, d, J=15Hz), 6.49 (1H, d, J=5Hz), 6.7-7.0 (5H, m), 7.12 (2H, dd, J=1Hz, J=6Hz);

MS m/z: 332 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮(化合物

50)

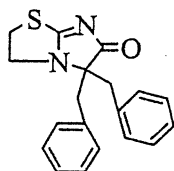


熔點：192 °C (分解)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.54 (2H, d, J=15Hz), 3.76 (2H, d, J=15Hz), 6.7-6.9 (5H, m), 7.11 (2H, dd, J=1Hz, J=5Hz), 8.23 (1H, dd, J=2Hz, J=6Hz), 8.62 (1H, dd, J=2Hz, J=4Hz);  
MS m/z: 327 (M<sup>+</sup>).

5,5-二丁基-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮(化合物

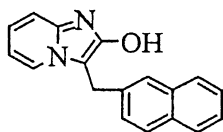
51)



熔點：233-236 °C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.03 (2H, d, J=14Hz), 3.23 (2H, t, J=7Hz), 3.41 (2H, d, J=14Hz), 3.63 (2H, t, J=7Hz), 7.1-7.2 (4H, m), 7.2-7.3 (6H, m);  
MS m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

2-羥基-3-(2-萘基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(化合物 52)

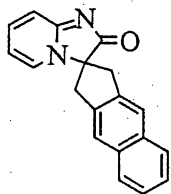


熔點：205 °C (分解)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.41 (1H, d, J=15Hz), 3.76 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, t, J=7Hz), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 7.29 (1H, d, J=9Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.58 (2H, brs), 7.6-7.9 (4H, m);  
MS m/z: 274 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]四氫茚](化

合物 53)

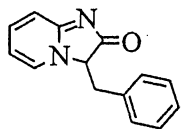


熔點：214°C (分解)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>(1:1)) δ: 3.33 (2H, d, J=16Hz), 4.02 (2H, d, J=16Hz), 6.58 (1H, t, J=7Hz), 7.16 (1H, d, J=7Hz), 7.24 (1H, d, J=9Hz), 7.5-7.6 (2H, m), 7.74 (1H, t, J=8Hz), 7.8-7.9 (4H, m);

MS m/z: 286 (M<sup>+</sup>).

3-苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 54)

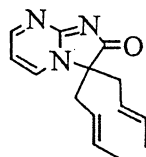


熔點：182°C (分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.09 (1H, dd, J=8Hz, J=15Hz), 3.64 (1H, dd, J=4Hz, J=15Hz), 4.58 (1H, dd, J=4Hz, J=8Hz), 6.47 (1H, t, J=7Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 224 (M<sup>+</sup>).

3,3-二(2-丁烯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮(化合物 55)



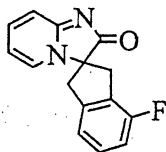
熔點：149.5°C (分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (6H, d, J=6Hz), 2.51 (2H, dd, J=8Hz, J=15Hz), 2.76 (2H, dd, J=8Hz, J=15Hz), 5.1-5.3 (2H, m), 5.4-5.7 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J=5Hz, J=6Hz), 7.75 (1H, dd, J=2Hz, J=6Hz), 8.7 (1H, dd, J=2Hz, J=5Hz);

MS m/z: 243 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟四氫茛)](化

化合物 56)



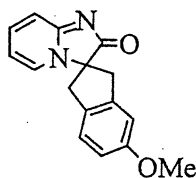
熔點：148.0℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.24 (2H, dd, J=18Hz, J=22Hz), 3.88 (2H, t, J=18Hz), 6.55 (1H, t, J=7Hz), 7.01 (1H, t, J=9Hz), 7.10 (1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.63 (1H, t, J=8Hz);

MS m/z: 254 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-甲氧基四氫茛)]

(化合物 57)



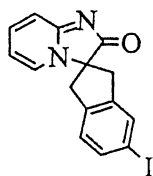
熔點：150.0-152.0℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.08(2H, dd, J=6Hz, J=17Hz), 3.8-4.0 (5H, m), 6.49 (1H, t, J=7Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.60 (1H, t, J=7Hz);

MS m/z: 266 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-碘四氫茛)] (化

合物 58)



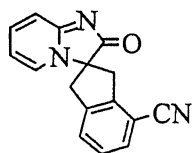
熔點：167-171℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.14 (2H, dd, J=6Hz, J=17Hz), 3.82 (2H, dd, J=17Hz, J=18Hz), 6.57 (1H, t, J=7Hz), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.6-7.7 (3H, m);

MS m/z: 362 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氰基四氫茛)]

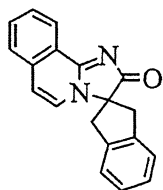
(化合物 59)



熔點：247.7℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.26 (2H, dd, J=3Hz, J=18Hz), 3.93 (2H, dd, J=6Hz, J=18Hz), 6.56 (1H, t, J=7Hz), 7.15 (1H, d, J=7Hz), 7.23 (1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.6-7.7 (3H, m); MS m/z: 261 (M<sup>+</sup>).

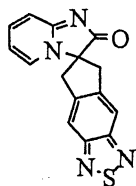
螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛](化合物 60)



熔點：201-203℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.22 (2H, d, J=17Hz), 3.91 (2H, d, J=17Hz), 6.74 (1H, d, J=7Hz), 6.89 (1H, d, J=7Hz), 7.32 (4H, s), 7.6-7.7 (2H, m), 7.79 (1H, t, J=7Hz), 8.63 (1H, d, J=8Hz); MS m/z: 286 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
吡)[4,5-c]四氫茛)](化合物 61)

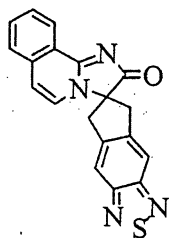


熔點：86-88℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD(1:1)) δ: 3.44 (2H, d, J=18Hz), 4.00 (2H, d, J=18Hz), 6.71 (1H, t, J=7Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.81 (1H, t, J=7Hz), 7.97 (2H, s);

MS m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[2,1-a]異噻啉-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二  
吡)[4,5-c]四氫茛)] (化合物 62)

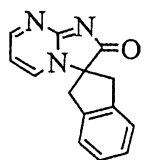


熔點：271.5℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.39 (2H, d, J=16Hz), 4.04 (2H, brd, J=16Hz), 6.77 (1H, d, J=7Hz), 6.81 (1H, d, J=7Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.82 (1H, brs, J=8Hz), 7.95 (2H, brs), 8.65 (1H, d, J=8Hz);

MS m/z: 344 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛] (化合物 63)

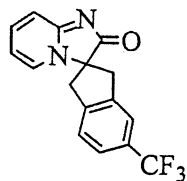


熔點：195.5℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (2H, d, J=17Hz), 3.92 (2H, d, J=17Hz), 6.53 (1H, dd, J=5Hz, J=6Hz), 7.44 (1H, dd, J=2Hz, J=6Hz), 7.32 (4H, s), 8.72 (1H, dd, J=2Hz, J=5Hz);

MS m/z: 237 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-三氟甲基四氫茛)]  
(化合物 64)

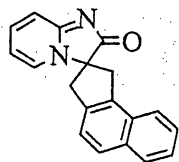


熔點：176.5-179.5℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.25 (2H, d, J=17Hz), 3.92 (2H, d, J=17Hz), 6.57 (1H, t, J=7Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 8.5-8.7 (3H, m);

MS m/z: 304 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[e]四氫茛](化合物 65)

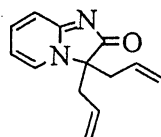


熔點：256.0(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.33 (1H, d, J=17Hz), 3.56 (1H, d, J=17Hz), 4.09 (2H, t, J=17Hz), 6.50 (1H, t, J=7Hz), 7.22 (1H, d, J=9Hz), 7.29 (1H, d, J=7Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.5-7.7 (4H, m), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, d, J=6Hz);

MS m/z: 286 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 66)

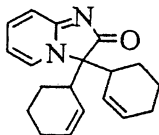


熔點：64-66℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (2H, dd, J=9Hz, J=14Hz), 2.86 (2H, dd, J=6Hz, J=14Hz), 4.99 (2H, dd, J=1Hz, J=7Hz), 5.40 (2H, d, J=1Hz), 5.4-5.6 (2H, m), 6.67 (1H, t, J=7Hz), 7.17 (1H, d, J=7Hz), 7.52 (1H, d, J=7Hz), 7.59 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 214 (M<sup>+</sup>).

3,3-貳(2-環己烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 67)

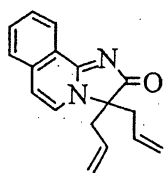


熔點：245-247℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.4-2.0 (12H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 5.29 (1H, brd, J=10Hz), 5.8-6.0 (3H, m), 6.62 (1H, t, J=7Hz), 7.17 (1H, d, J=9Hz), 7.5-7.7 (2H, m);

MS m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丙烯基咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮(化合物 68)



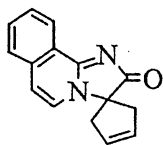
熔點：108-110℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.62 (2H, dd, J=8Hz, J=14Hz), 2.89 (2H, dd, J=6Hz, J=14Hz), 4.9-5.1 (4H, m), 5.4-5.6 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=7Hz), 7.25 (1H, d, J=7Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.80 (1H, t, J=8Hz), 8.57 (1H, d, J=8Hz);

MS m/z: 264 (M<sup>+</sup>).

#### 製備例 5

具有如下通式之螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊烯)](化合物 69)之製備例說明如下。



80 毫克格拉伯(Grubbs)試劑(0.24 毫莫耳)添加至以製備例 1 之相同方式所得之 1.0 克(3.8 毫莫耳) 3,3-二丙烯基咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮之氯仿溶液(80 毫升)，置於氬氣氣氛下及回流加熱 14 小時。讓反應混合物放置冷卻，於減壓下蒸餾去除溶劑。加水至殘餘物，混合物以二氯甲



烷萃取數次。萃取層共同以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂脫水。於減壓下藉蒸餾去除溶劑，殘餘物以矽氧凝膠管柱層析純化(乙酸乙酯：甲醇 = 10:1)，獲得 748 毫克 (83.5%) 標題化合物，呈淺褐色晶體。

所得化合物之分析結果列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物。

熔點：173.5°C (分解)；

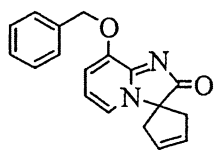
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.70 (2H, d, J=17Hz), 3.30 (2H, d, J=17Hz), 5.92 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7Hz), 7.33 (1H, d, J=7Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.79 (1H, t, J=7Hz), 8.60 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 236 (M<sup>+</sup>).

#### 製備例 6

具有與起始物料相對應之如下通式之化合物 70 係以製備例 5 之相同方式製備。所得化合物之分析結果對各化合物列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物 70。

螺 [8-苄氧基咪唑并 [1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊烯)]  
(化合物 70)



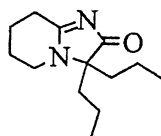
熔點：178.5-180.5°C；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.64 (2H, d, J=16Hz), 3.29 (2H, d, J=16Hz), 5.30 (2H, s), 5.88 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=6Hz, J=8Hz), 6.94 (1H, dd, J=6Hz, J=8Hz), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.2-7.5 (5H, m);

MS m/z: 292 (M<sup>+</sup>).

#### 製備例 7

具有如下通式之 3,3-二丙基-5,6,7,8-四氫咪唑并 [1,2-a]吡啶-2(3H)-酮 (化合物 71) 之製備例說明如下。



100 毫克 10% 鈀 / 碳 添加至以製備例 5 之相同方式所得之 300 毫克 (1.4 毫莫耳) 3,3-二丙烯基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 之乙醇溶液 (30 毫升), 混合物於室溫於氫氣氣氛下進行催化還原隔夜。過濾出不溶性物質, 於減壓下蒸餾由濾液中去除溶劑。殘餘物以矽氧凝膠管柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 10:1), 獲得 281 毫克 (90.3%) 標題化合物, 呈晶體形式。由己烷 - 乙酸乙酯 (10:1) 再結晶, 獲得具有熔點 98.5-101°C 之白色晶體。

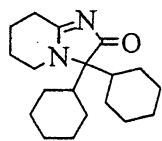
所得化合物之分析結果列舉如下, 結果顯示所得化合物為目標化合物。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.86 (6H, t, J=7Hz), 0.9-1.1 (2H, m), 1.1-1.2 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (6H, m), 2.79 (2H, t, J=6Hz), 3.19 (2H, t, J=6Hz);  
MS m/z: 222 (M<sup>+</sup>).

#### 製備例 8

具有與起始物料相對應之如下通式之化合物 72 至 77 係以製備例 7 之相同方式製備。所得化合物之分析結果對各化合物列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物 72 至 77。

3,3-二環己基 -5,6,7,8-四氫咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 (化合物 72)

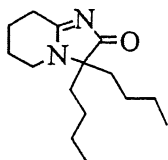


熔點：218-220℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.9-1.4 (8H, m), 1.5-2.0 (18H, m), 2.79 (2H, t, J=6Hz), 3.30 (2H, t, J=6Hz);

MS m/z: 302 (M<sup>+</sup>).

3,3-二丁基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 73)

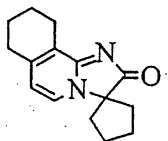


熔點：35-40℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (6H, t, J=7Hz), 0.9-1.4 (8H, m), 1.6-2.2 (8H, m), 3.2-3.4 (4H, m);

MS m/z: 250 (M<sup>+</sup>).

螺[7,8,9,10-四氫咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,1'-環戊烯](化合物 74)

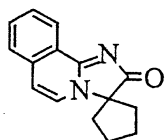


熔點：270.5℃(分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.8-2.2 (10H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 6.44 (1H, d, J=7Hz), 7.35 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 242 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[2,1-a]異喹啉-2(3H)-酮-3,1'-環戊烯](化合物 75)

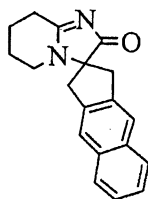


熔點：164.5-167.5℃；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.8-2.3 (6H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=7Hz), 7.33 (1H, d, J=7Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.79 (1H, t, J=6Hz), 8.60 (1H, d, J=8Hz);

MS m/z: 238 (M<sup>+</sup>).

螺[5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]四氫茛] (化合物 76)

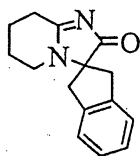


熔點：252.5℃ (分解)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD(1:1)) δ: 1.9-2.1 (4H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.50 (2H, d, J=18Hz), 3.79 (2H, d, J=18Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.75 (2H, s), 7.8-7.9 (2H, m);

MS m/z: 290 (M<sup>+</sup>).

螺[5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茛] (化合物 77)



熔點：276.5℃ (分解)；

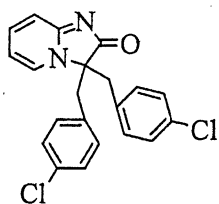
NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (1:1)) δ: 1.9-2.1 (4H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.45 (2H, d, J=17Hz), 3.66 (2H, d, J=17Hz), 7.30 (4H, s);

MS m/z: 240 (M<sup>+</sup>).

製備例 9

具有與起始物料相對應之如下通式之化合物 78 至 81 係以製備例 1 之相同方式製備。所得化合物之分析結果對各化合物列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物 78 至 81。

3,3-貳(4-氯苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮(化合物 78)

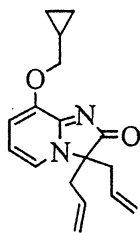


熔點：293.0-296.0(°C)；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.11 (2H, d, J=14Hz), 3.55 (2H, d, J=14Hz), 6.62 (1H, t, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.94 (4H, d, J=8Hz), 7.12 (4H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, t, J=7Hz), 7.47 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 382 (M<sup>+</sup>)

8-環丙基甲氧基-3,3-二丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮  
(化合物 79)

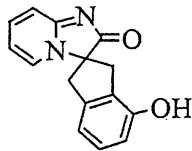


熔點：139.0-142.0(°C)；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.35-0.40 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.94 (2H, d, J=7Hz), 4.96 (2H, brs), 5.02 (2H, brs), 5.40-5.65 (2H, m), 6.57 (1H, t, J=7Hz, J=8Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 284 (M<sup>+</sup>).

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-羥基-四氫茚)]  
(化合物 80)

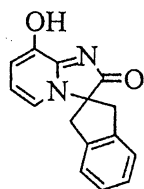


熔點：240.0℃(分解)；

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.17 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=17Hz), 3.50 (1H, d, J=17Hz), 3.61 (1H, d, J=17Hz), 6.63 (1H, d, J=8Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.51 (1H, d, J=7Hz), 7.81 (1H, d, J=8Hz);

MS m/z: 352 (M<sup>+</sup>).

螺[8-羥基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茚](化合物 81)



熔點：285.0-290.0℃；

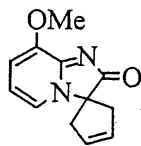
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.22 (2H, d, J=17Hz), 3.91 (2H, d, J=17Hz), 6.57 (1H, dd, J=6Hz, J=7Hz), 6.82 (1H, d, J=6Hz), 7.27 (1H, d, J=7Hz), 7.31 (4H, s);

MS m/z: 352 (M<sup>+</sup>).

製備例 10

具有與起始物料相對應之如下通式之化合物 82 至 83 係以製備例 5 之相同方式製備。所得化合物之分析結果對各化合物列舉如下。結果顯示所得化合物為目標化合物 82 至 83。

螺[8-甲氧基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,4'-(1'-環戊烯)](化合物 82)

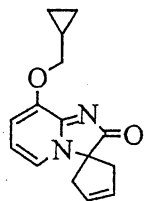


熔點：200.0-202.0℃；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.64 (2H, d, J=17Hz), 3.29 (2H, d, J=17Hz), 3.96 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=7Hz, J=8Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 216 (M<sup>+</sup>).

螺 [8-環丙基甲氧基咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -2(3H)-酮 -3,4'-(1'-環戊烯)] (化合物 83)



熔點：134.0-137.0℃；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.35-0.40 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.64 (2H, d, J=16Hz), 3.28 (2H, d, J=16Hz), 3.98 (2H, d, J=7Hz), 5.88 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=7Hz, J=8Hz), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=7Hz);

MS m/z: 256 (M<sup>+</sup>).

### 醫藥配方例

下表顯示根據本發明可投予之典型醫藥組成物。

成分	每 10 毫克錠用量	每 60 毫克錠用量
化合物 24	10 毫克	60 毫克
甘露糖醇	95.9 毫克	45.9 毫克
微晶纖維素	19.3 毫克	19.3 毫克
經低度取代之羥基丙基纖維素	7.0 毫克	7.0 毫克
羥基丙基纖維素	5.0 毫克	5.0 毫克
硬脂酸鎂	2.8 毫克	2.8 毫克
總量	140.0 毫克	140.0 毫克

使用實施例如前文說明本發明。實施例僅供舉例說明之用。熟諳技藝人士須了解可做出多項修改，而該等修改皆係含括於本發明之範圍。

例如，前述實施例使用小鼠作為哺乳動物。但也可使用其它哺乳動物包括人類。即使於此等情況下，前述化合物 1 至 83 用於其它哺乳動物包括人類仍然具有抗憂鬱活性、神經保護活性、澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制活性或老化遲緩劑活性。

### 【圖式簡單說明】

第 1 圖為圖解代表圖，說明於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，化合物 24 之海馬 CA1 區之保護活性。

第 2 圖含有照片，說明於沙鼠暫時性前腦缺血研究模型中，延遲海馬 CA1 區之神經元死亡之神經保護活性。

第 3 圖含有照片，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫反應性細胞數目之影響。

第 4 圖含有圖解代表圖，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對澱粉狀蛋白  $\beta$  免疫反應性細胞數目之影響。

第 5 圖含有圖解代表圖，說明於衰老加速小鼠 (SAMP8) 中化合物 24 對評級分數之影響。

第 6 圖為圖解代表圖，說明化合物 24 對衰老加速小鼠 (SAMP8) 之存活率之影響。

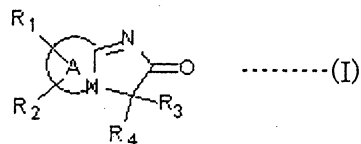
### 【主要元件符號說明】

無。



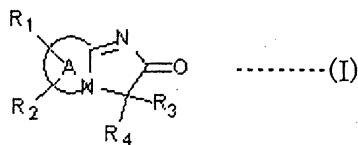
## 五、中文發明摘要：

揭示一種抗憂鬱劑、神經保護劑、澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑、或老化遲緩劑組成物，其含有具有通式 (I) 之雜環化合物：



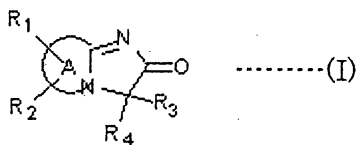
## 六、英文發明摘要：

disclosed is an antidepressant, neuroprotectant, amyloid  $\beta$  deposition inhibitor, or age retardant composition containing a heterocyclic compound having the general formula (I):

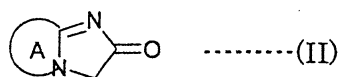


## 十、申請專利範圍：

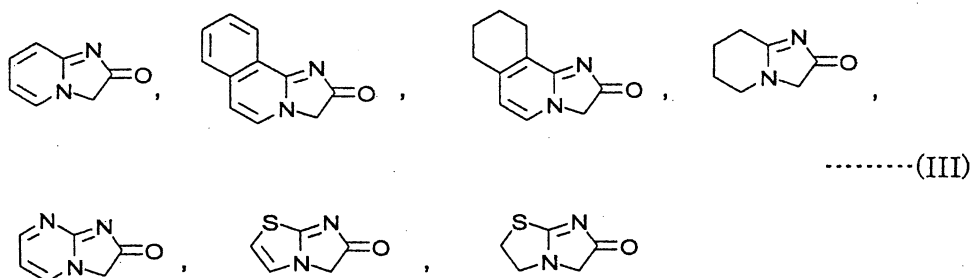
1. 一種抗憂鬱劑，包含具有通式 (I) 之雜環化合物



於通式 (I) 中，具有通式 (II) 之結構單位



為選自於具有通式 (III) 之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：

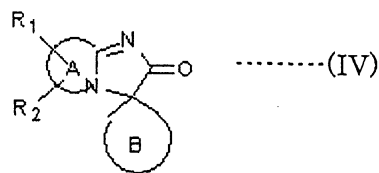


於通式 (I) 中，

$R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所組成之組群；

$R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、及  $-CH(R_7)-R_6$  所組成之組群；

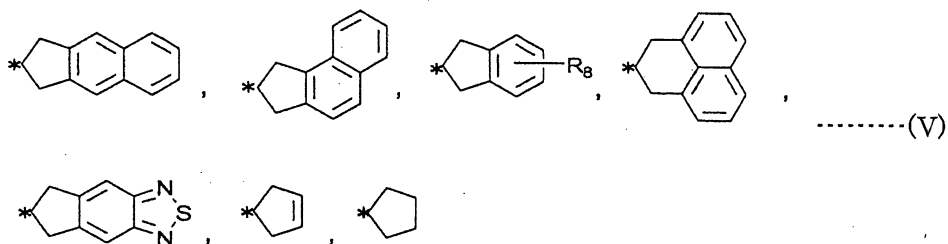
另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：



該  $R_6$  為選自於由乙烯基、乙炔基、苯基(可經以  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1-C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代)、苯乙基、吡啶基、噻吩基、及呋喃基所組成之組群中之一個或一個以上官能基；

該  $R_7$  為氫原子或  $C_1-C_6$  烷基；

通式 (IV) 中，結構單位 B 為選自於具有通式 (V) 之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：



該結構單位 B 結合於通式 (V) 中標示以 \* 之位置而形成一個螺環；以及

$R_8$  為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之抗憂鬱劑，其中該雜環化合物為選自於下列化合物所組成之組群中之一個或一個以上雜環化合物：

3,3-二苄基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮，

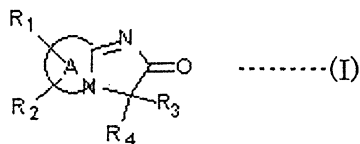
螺 [咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，  
 3,3-二丙基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮，  
 3,3-二丁基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮，  
 5,5-二苄基咪唑并 [2,1-b]噻唑 -6(5H)-酮，  
 3,3-二苄基咪唑并 [1,2-a]嘧啶 -2(3H)-酮，  
 螺 [咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-(4'-氟四氫茛)]，  
 螺 [咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-(4'-氰基四氫茛)]，  
 螺 [咪唑并 [2,1-a]異喹啉 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，  
 螺 [咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-((1,2,5-噻二  
 吡)[4,5-c]四氫茛)]，  
 螺 [咪唑并 [1,2-a]嘧啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，  
 螺 [咪唑并 [2,1-a]異喹啉 -2(3H)-酮 -3,4'-(1'-環戊烯)]，  
 3,3-貳(4-氯苄基)咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮，  
 8-環丙基甲氧基 -3,3-二丙烯基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-  
 酮，  
 螺 [咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-(4'-羥基四氫茛)]，  
 螺 [8-羥基 -咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茛]，  
 螺 [8-甲氧基 -咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮 -3,4'-(1'-環戊  
 烯)]，及  
 螺 [8-環丙基甲氧基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -2(3H)-酮  
 -3,4'-(1'-環戊烯)]。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之抗憂鬱劑，其中該抗憂鬱劑係經口服投予。

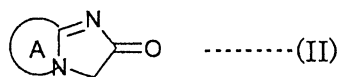
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之抗憂鬱劑，其中

該抗憂鬱劑於哺乳動物抑制選自於由憂鬱症、躁鬱精神症、強迫症、恐慌症、及焦慮症所組成之組群中之一種或一種以上情緒障礙。

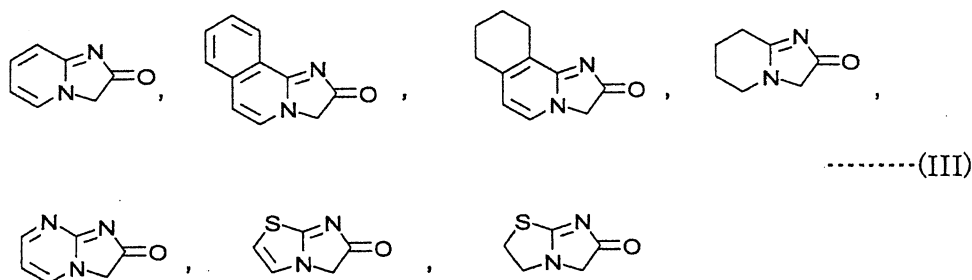
5. 一種神經保護劑，包含具有通式 (I) 之雜環化合物



於通式 (I) 中，具有通式 (II) 之結構單位



為選自於具有通式 (III) 之多類型結構單位中之一個或多個結構單位：

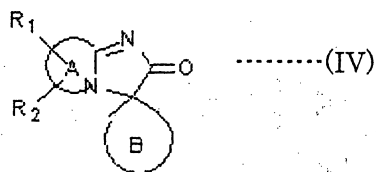


於通式 (I) 中，

$R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所組成之組群；

$R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、及  $-CH(R_7)-R_6$  所組成之組群；

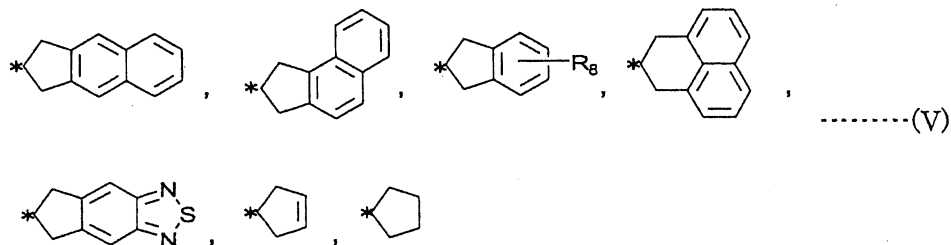
另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：



該  $R_6$  為選自於由乙烯基、乙炔基、苯基(可經以  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1-C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代)、苯乙基、吡啶基、噻吩基、及呋喃基所組成之組群中之一個或一個以上官能基；

該  $R_7$  為氫原子或  $C_1-C_6$  烷基；

通式 (IV) 中，結構單位 B 為選自於具有通式 (V) 之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：



該結構單位 B 結合於通式 (V) 中標示以 \* 之位置而形成一個螺環；以及

$R_8$  為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。

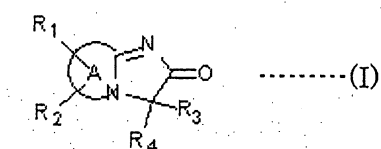
6. 如申請專利範圍第 5 項之神經保護劑，其中該雜環化合物為螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茚]。

7. 如申請專利範圍第 5 或 6 項之神經保護劑，其中該神經

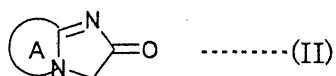
保護劑係經口服投予。

8. 如申請專利範圍第 5 至 7 項中任一項之神經保護劑，其中該神經保護劑於哺乳動物體抑制選自於由暫時性缺血發作、腦出血、蜘蛛膜下腔出血、顱內出血、腦梗塞、及高血壓腦病變所組成之組群中之一種或一種以上腦血管病症。

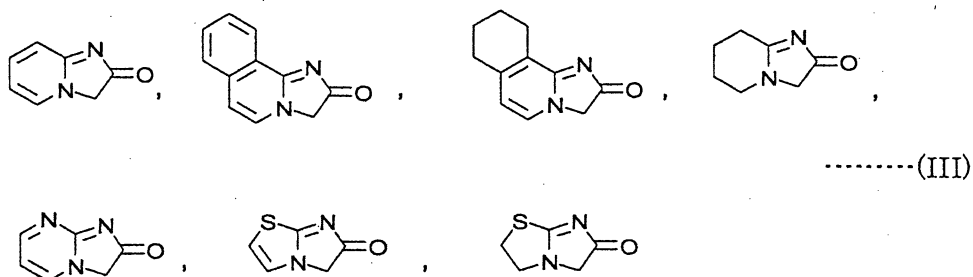
9. 一種澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑，包含具有通式 (I) 之雜環化合物



於通式 (I) 中，具有通式 (II) 之結構單位



為選自於具有通式 (III) 之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：



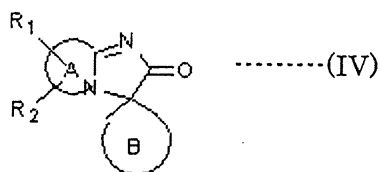
於通式 (I) 中，

$R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所

組成之組群；

$R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、及  $-\text{CH}(R_7)-R_6$  所組成之組群；

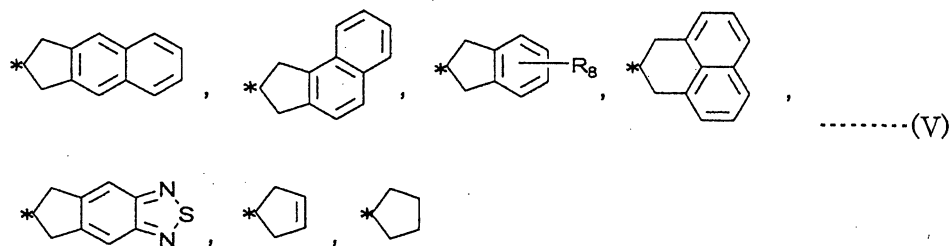
另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：



該  $R_6$  為選自於由乙烯基、乙炔基、苯基(可經以  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1$ - $C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代)、苯乙基、吡啶基、噻吩基、及呋喃基所組成之組群中之一個或一個以上官能基；

該  $R_7$  為氫原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

通式 (IV) 中，結構單位 B 為選自於具有通式 (V) 之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：



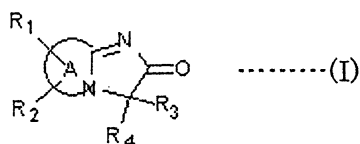
該結構單位 B 結合於通式 (V) 中標示以 \* 之位置而形成一個螺環；以及

$R_8$  為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官

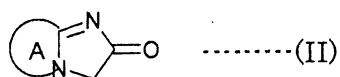


能基。

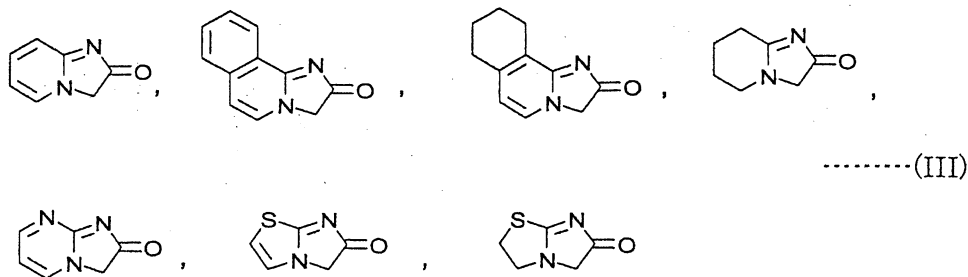
10. 如申請專利範圍第 9 項之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑，其中該雜環化合物為螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-四氫茚]。
11. 如申請專利範圍第 9 或 10 項之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑，其中該澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑係經口服投予。
12. 如申請專利範圍第 9 至 11 項中任一項之澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑，其中該澱粉狀蛋白  $\beta$  沈澱抑制劑於哺乳動物抑制選自於由澱粉狀蛋白變性病、腦澱粉狀蛋白血管病變、白內障、青光眼、青光眼之進行性發展、老化相關之黃斑部退化、風濕症、骨質疏鬆、代謝症候群、皺紋、及禿髮所組成之組群中之一種或一種以上澱粉狀蛋白相關病理。
13. 一種老化遲緩劑，包含具有通式(I)之雜環化合物



於通式(I)中，具有通式(II)之結構單位



為選自於具有通式(III)之多類型結構單位中之一個或一個以上結構單位：

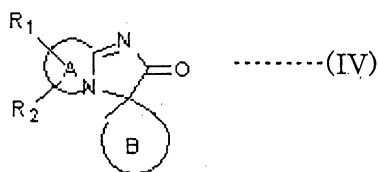


於通式 (I) 中，

$R_1$  及  $R_2$  各自為一個或一個以上官能基分別係選自於由氫原子、鹵原子、羥基、胺基、乙醯胺基、苄基胺基、三氟甲基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、及  $-O-(CH_2)_n-R_5$  (其中  $R_5$  為乙烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、或苯基及  $n$  為 0 或 1) 所組成之組群；

$R_3$  及  $R_4$  各自為一個或一個以上官能基，分別係選自於由氫原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、及  $-CH(R_7)-R_6$  所組成之組群；

另外， $R_3$  及  $R_4$  共同形成具有通式 (IV) 之螺環：

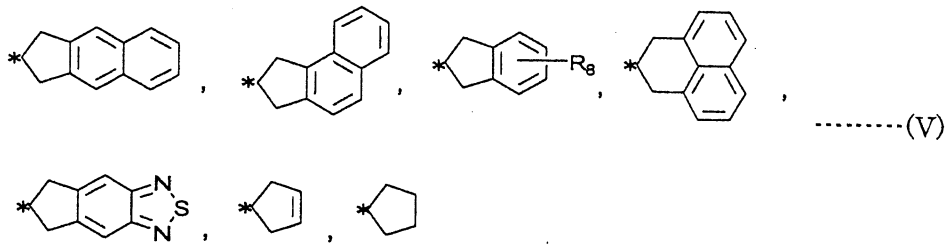


該  $R_6$  為選自於由乙烯基、乙炔基、苯基 (可經以  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羥基、1 個或 2 個鹵原子、二  $C_1-C_6$  烷基胺基、氰基、硝基、羧基、或苯基取代)、苯乙基、吡啶基、噻吩基、及呋喃基所組成之組群中之一個或一個以上官能基；

該  $R_7$  為氫原子或  $C_1-C_6$  烷基；

通式 (IV) 中，結構單位 B 為選自於具有通式 (V) 之多類

型結構單位中之一個或一個以上結構單位：



該結構單位 B 結合於通式 (V) 中標示以 \* 之位置而形成一個螺環；以及

R<sub>8</sub> 為選自於由氫原子、鹵原子、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、及三氟甲基所組成之組群中之一個或一個以上官能基。

14. 如申請專利範圍第 13 項之老化遲緩劑，其中該雜環化合物為螺 [咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2(3H)-酮 -3,2'-四氫茚]。
15. 如申請專利範圍第 13 或 14 項之老化遲緩劑，其中該老化遲緩劑係經口服投予。
16. 如申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之老化遲緩劑，其中該老化遲緩劑可延長哺乳動物之平均餘命。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

