[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02807625.7

[51] Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/20 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100338074C

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

[22] 申请日 2002.1.30 [21] 申请号 02807625.7

[30] 优先权

[32] 2001. 1.30 [33] JP [31] 22385/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/000694 2002.1.30

[87] 国际公布 WO2002/060907 日 2002.8.8

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.29

[73] 专利权人 全药工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 川岛诚一郎 松野俊行 福田直树
齐藤贤一 山口芳正 东正也

[56] 参考文献

US6114334A 2000.9.5

US5721223A 1998.2.24

EP0524055A 1993.1.20

审查员 潘 剑

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟凡宏

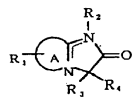
权利要求书 3 页 说明书 24 页

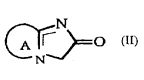
[54] 发明名称

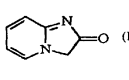
杂环化合物和以其为有效成分的脑机能改善剂

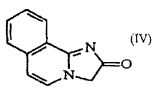
[57] 摘要

由通式(I)表示的杂环化合物，其中骨架(II)表示(III)或(IV)等的结构，R_1表示氢原子、C_1-C_6烷基或苄氧基，R_2表示甲基或无取代基，R_3表示氢原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或$-CH_2R_5$［R_5为苯基(可被C_1-C_6烷基、卤原子、氰基取代)或噻吩基］，R_4表示C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或$-CH_2R_6$［R_6为苯基(可被C_1-C_6烷基、卤原子、氰基取代)、萘基或噻吩基］，或者R_3和R_4可以相互结合。

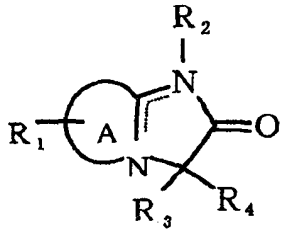

(I)


(II)

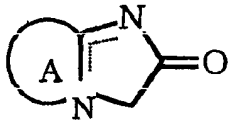
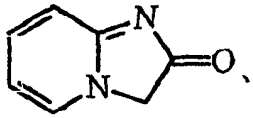
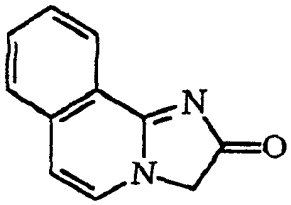

(III)

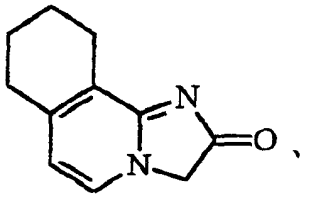
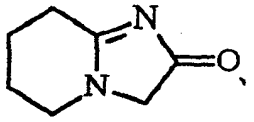
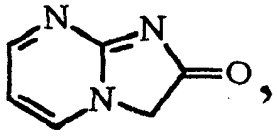

(IV)

1. 由通式(I)表示的杂环化合物，

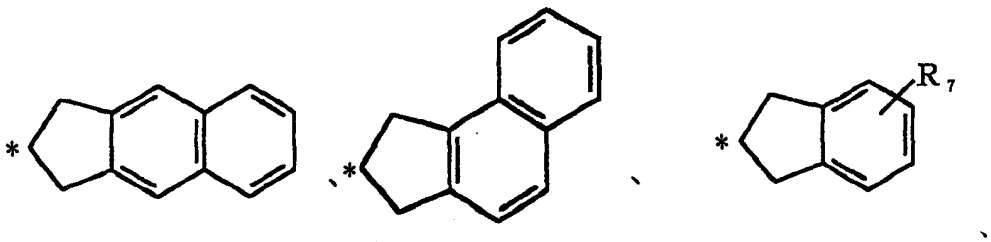


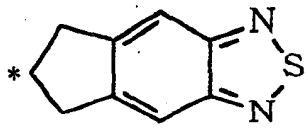
……（I）

其中， 表示 、、

、、，

R_1表示氢原子、C_1-C_6烷基或苄氧基；R_2表示甲基或无取代基；R_3表示氢原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_5，其中R_5为可被C_1-C_6烷基、卤原子、氰基取代的苯基或为噻吩基；R_4表示C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_6，其中R_6为可被C_1-C_6烷基、卤原子或氰基取代的苯基或者为萘基或噻吩基；或者R_3和R_4结合形成

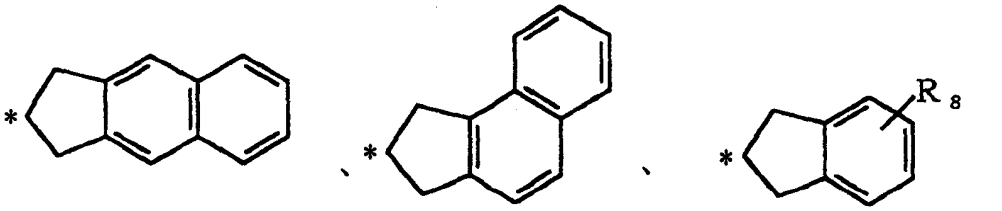


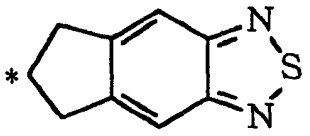

、环戊烯或环戊烷，

其中 R_7 为氢原子、卤原子、C_1-C_6 烷氧基、氰基或三氟甲基，上述环状基团在*号所示碳原子的位置螺合；但是，当


为

时，R_3 为氢原子，或者 R_3 和 R_4 结合形成


、

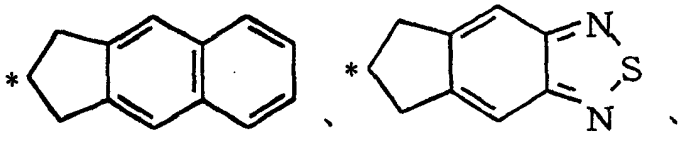

、环戊烯或环戊烷，

其中 R_8 为卤原子、C_1-C_6 烷氧基、氰基或三氟甲基，上述环状基团在*号所示碳原子的位置螺合。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 和 R_4 都为苄基。

3. 权利要求 1 的化合物，所述化合物为 3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 和 R_4 结合形成


、

环戊烯或可被卤原子取代的茚满，上述环状基团在*号所示碳原子的位置螺合。

5. 权利要求 1 的化合物，所述化合物为螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]、螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟

代茚满)]、螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]、螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]、螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]、螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-茚满]、螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]或螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-(3'-环戊烯)]。

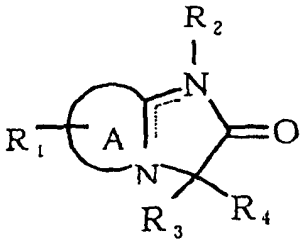
6. 药物组合物，该组合物含有药学上可接受的稀释剂或载体和有效量的权利要求 1-5 任一项中所述的至少一种化合物。

7. 脑机能改善剂，该改善剂包含权利要求 1-5 任一项中所述的至少一种化合物。

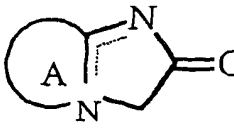
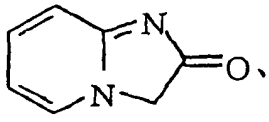
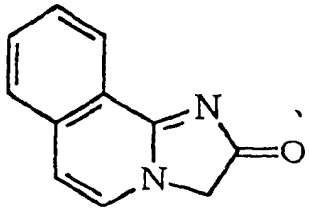
杂环化合物和以其为有效成分的脑机能改善剂

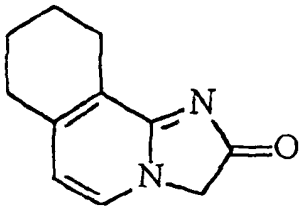
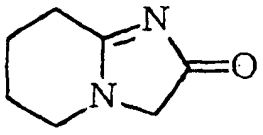
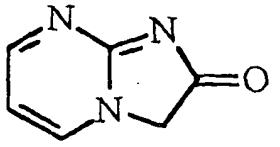
技术领域

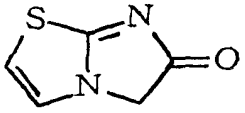
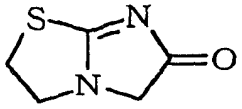
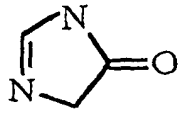
本发明涉及通式(I)所示杂环化合物和以该化合物为有效成分的脑机能改善剂，



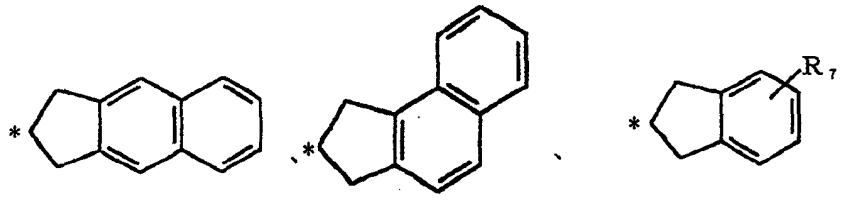
……（I）

[其中，表示、、

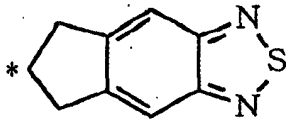
、、、

、、，

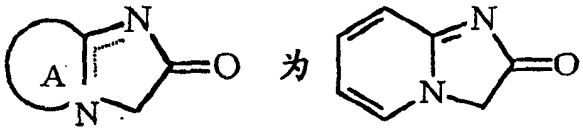
R_1表示氢原子、C_1-C_6烷基或苄氧基，R_2表示甲基或无取代基，R_3表示氢原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_5[R_5为苯基(可被C_1-C_6烷基、卤原子、氰基取代)或噻吩基]，R_4表示C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_6[R_6为苯基(可被C_1-C_6烷基、卤原子、氰基取代)、萘基或噻吩基]，或者R_3和R_4结合形成



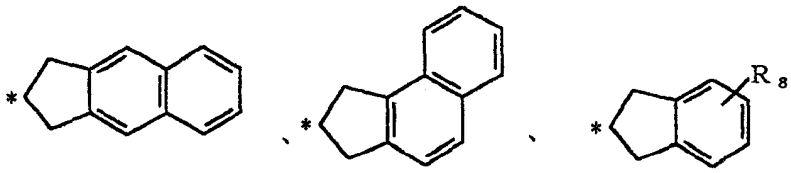
(R_7为氢原子、卤原子、C_1-C_6烷氧基、氰基、三氟甲基)、



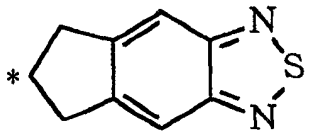
环戊烯或环戊烷，上述环状基团在*号所示碳原子的位置螺合。但是，当



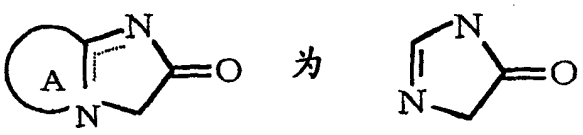
时，R_3为氢原子，或者R_3和R_4结合形成



(R_8为卤原子、C_1-C_6烷氧基、氰基、三氟甲基)、



环戊烯或环戊烷，上述环状基团在*号所示碳原子的位置螺合；此外，只有当



时，R_2作为取代基存在，可以为甲基]。

更具体地说，涉及可用作与老年性痴呆、早老性痴呆等中的记忆缺陷治疗、记忆获得·保持障碍治疗等相关的脑机能改善剂的杂环化合物。

背景技术

近年来，随着平均寿命的增加，伴随有记忆缺陷的老年性痴呆等疾病无论是在医学方面还是在社会方面都成为大问题。

痴呆是这样一种状态：曾经获得的脑机能持续发生缺陷，引起记忆、判断、思考方面的障碍，在进行日常的社会生活时出现问题。作为老年性痴呆的原因疾病，早老性痴呆和脑血管性痴呆以及两者的混合型占总体的 80-90％，其核心症状是记忆缺陷。已知对于早老性痴呆，大脑皮质中的乙酰胆碱合成酶即胆碱乙酰基转移酶(ChAT)的活性与同年龄的正常对照组相比较低[Bowen 等，Brain, 99, 459 (1976)]、大脑皮质胆碱能神经(cholinergic nerve)的起始核 Meynert 的基底核的神经细胞显著脱落[Whitehouse 等，Science, 215, 1237-1239 (1982)]。此外，已知由精神测试评分(mental test score)测定的认知机能与大脑皮质 ChAT 活性降低有关[Perry 等, Br. Med. J. 25, 1457-1459 (1978)]、药理学上的蕈毒碱受体拮抗剂东莨菪碱在临床上引发健忘症[Drachman, Neurology, 27, 783-790 (1977)]等，以上述报告为背景，提出了记忆与胆碱能神经密切相关的胆碱能假设[Bartus 等，Science, 217, 408-417 (1982)]，目前，在治疗老年性痴呆的药物开发方面，正在进行以胆碱能假设为基础的探讨。特别是由抗胆碱能药物(例如东莨菪碱)引起的学习和记忆缺陷实验动物模型被广泛用于探讨对通常因各种原因(例如包括早老性痴呆的老年性痴呆)引发的学习和记忆缺陷有效的药物。

迫切需要开发出对老年性痴呆有效的治疗药物，至今为止，已报道了利诺吡啶、他克林、安理申等抗痴呆药，其中有一些已成为市售药物。

但是，在至今为止所开发出的已经上市的抗痴呆药中，还没有发现满足痴呆症状的改善和治疗要求的药物，需要开发出更有效的抗痴呆药。

发明的公开

本发明人为获得对经由中枢神经系统，特别是胆碱能神经系统的认知机能障碍有改善效果的化合物，进行了深入研究，结果发现上述通式(I)所示杂环化合物对于大鼠的东莨菪碱引发的健忘具有显著的抗健忘效果，从而完成了本发明。

本发明的化合物由上述通式(I)表示，下面说明式中各符号的定义中所用语句的含意和例子。

“C_1-C_6” 若无限定则是指具有 1-6 个碳原子的基团。

“C_2-C_6” 若无限定则是指具有 2-6 个碳原子的基团。

“C_3-C_8” 若无限定则是指具有 3-8 个碳原子的基团。

“C_1-C_6 烷基”的例子有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基等直链或支链烷基。

“C_3-C_8 环烷基”的例子有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

“C_2-C_6 链烯基”的例子有乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等直链或支链的链烯基。

“C_1-C_6烷氧基”的例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基等直链或支链烷氧基。

“卤原子”的例子有氟、氯、溴、碘。

本发明的化合物有例如下列化合物，但本发明并不限于这些化合物。

1. 螺[咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2’-苯并[f]茚满]
2. 螺[咪唑并[1,2-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2’-茚满]
3. 螺[2-甲基咪唑并[1,2-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2’-苯并[f]茚满]
4. 5,5-二(4-氟苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
5. 5,5-二苄基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
6. 5,5-二(4-甲基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮

7. 5,5-二(4-氟基苄基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
8. 5,5-二苄基-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
9. 5,5-二(4-氟苄基)-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
10. 5,5-二环己基-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
11. 5,5-二(4-氟基苄基)-2-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
12. 5,5-二(2-丁烯基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
13. 5,5-二丁基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
14. 5,5-二环己基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
15. 5,5-二(2-噻吩基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
16. 螺[2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮-5,2'-苯并[f]茚满]
17. 5,5-二丁基-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
18. 5,5-二(2-丁烯基)-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
19. 5,5-二(4-甲基苄基)-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
20. 5,5-二(2-噻吩基甲基)-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
21. 5,5-二(4-氟苄基)-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
22. 5,5-二苄基-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮
23. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]
24. 2-羟基-3-(2-萘基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
25. 3-苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮
26. 螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]
27. 3,3-二环己基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮
28. 3,3-二(2-噻吩基甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮
29. 3,3-二丁基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮
30. 3,3-二丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮
31. 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]
32. 3,3-二(2-丁烯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮
33. 3,3-二(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮
34. 3,3-二(4-氟苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮

35. 3,3-二环己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮

36. 3,3-二(4-氯基苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮

37. 3,3-二(4-甲基苄基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮

38. 4,4-二苄基-1-甲基-5-氧-4,5-二氢咪唑

39. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟代茚满)]

40. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-甲氧基茚满)]

41. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-碘代茚满)]

42. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氯基茚满)]

43. 螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-茚满]

44. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]

45. 螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]

46. 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,1'-(3'-环戊烯)]

47. 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]

48. 螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]

49. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-三氟甲基茚满)]

50. 螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[e]茚满]

51. 螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-(3'-环戊烯)]

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

53. 螺[7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-环戊烷]

54. 螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-环戊烷]

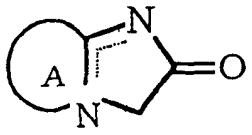
55. 螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]

当本发明化合物(I)的结构中有不对称碳原子时，存在由不对称碳原子导致的异构体和它们的混合物(外消旋物)，这些也都包括在本发明的化合物中。

此外，当 R_3 为氢原子时，本发明的化合物(I)可以以如下式所示的互变异构体的形式存在，因而上述通式的定义包括所有这些互变异构体。



（式中，表示其基本结构的

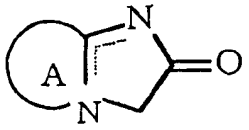


、

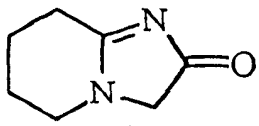
R_1、R_2、R_4 全都与上述定义相同）

[制备步骤]

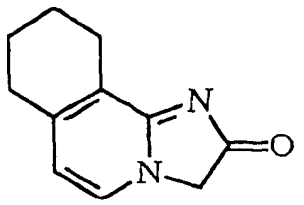
通式(I)所示本发明的化合物是新型化合物，其制备可以使用筧等人的方法[Bulletin Chemical Society Japan, 55 卷 11 号，3590-3597 (1982)]。即，其中



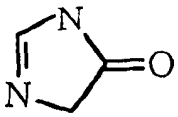
为



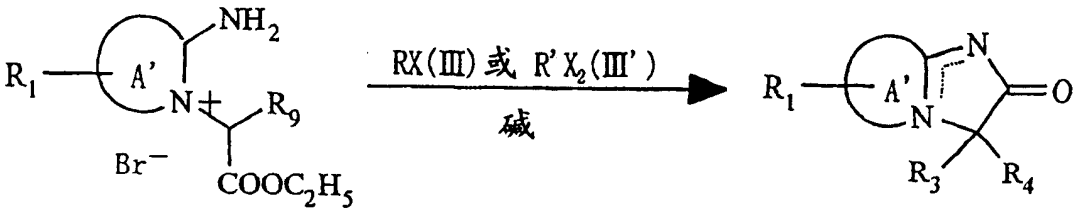
、



、

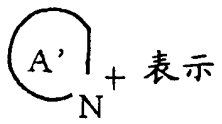


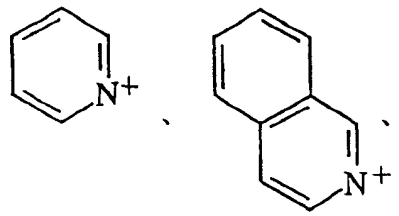
以外的结构的本发明化合物(I)的制备，如下述反应式所示，以通式(II)的季盐为起始原料，在 1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯(DBU)、乙醇钠、氢氧化钠等碱存在下，使其与通式(III)或(III')的卤化物反应而制得。



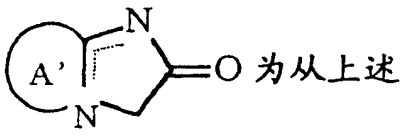
(Ⅱ)

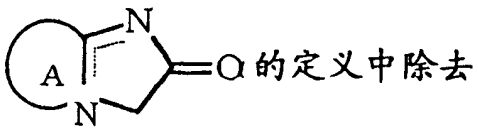
[式中，R_1、R_3、R_4与上述定义相同，

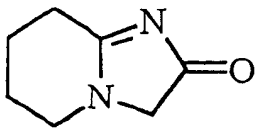




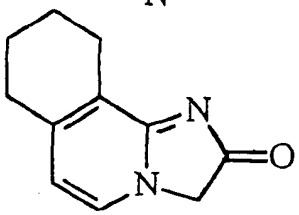
，



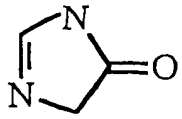




、

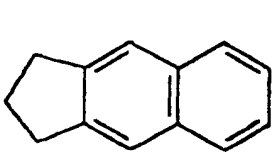


、

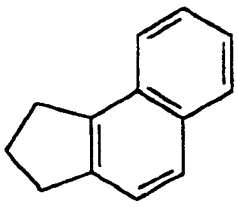


的基团。

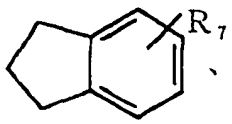
R_9为氢原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_6(R_6与上述定义相同)，R为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或-CH_2R_6(R_6与上述定义相同)，R'为



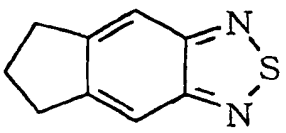
、



、



、



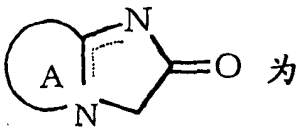
(式中R_7与上述定义相同)，X表示氯原子或溴原子]。

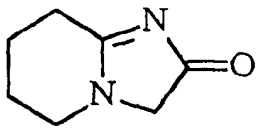
该反应中，相对于 1 摩尔化合物(II)，当 R_9 为氢原子时，用 2.0-2.2 摩尔化合物(III)或 1.0-1.2 摩尔化合物(III')与 2-4 摩尔碱，或者当 R_9 为氢原子以外的基团时，用 1.0-1.2 摩尔化合物(III)与 1-2 摩尔碱，使其在溶剂中、0℃－50℃下反应 2-50 小时。

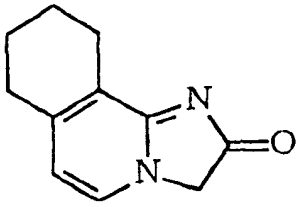
溶剂可以使用二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、乙腈、甲醇、乙醇等。

其中 R_3 和 R_4 形成环戊烯的本发明化合物可以以上述制法所得化合物中 R_3 和 R_4 都为烯丙基的化合物为原料，在格鲁布斯试剂存在下，通过环化反应而制得。

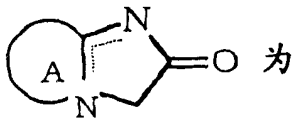
此时，相对于 1 摩尔作为原料的上述二烯丙基化合物，用 0.05-0.5 摩尔格鲁布斯试剂，在溶剂中，使其从室温至 150℃反应 5-50 小时。溶剂可以使用二噁烷、甲苯、氯仿、二氯甲烷、THF 等。

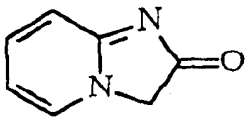


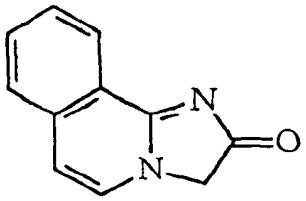
为


或


或者 R_3 与 R_4 形成环戊烷的本发明化合物(I)，可以以上述制法所得本发明化合物中

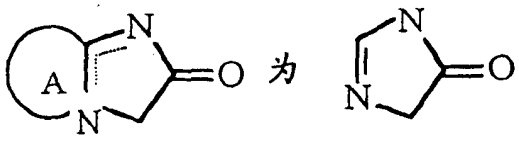


为


或


或者 R_3 与 R_4 形成环戊烯的本发明化合物为原料，以披钯碳为催化剂，在氢气气氛下，以常规方法进行催化还原而制得。

此时，催化剂的用量为起始原料重量的 1/10 至等量，优选 1/5 的量。反应溶剂用乙醇、甲醇、氯仿等，优选乙醇。反应在 0℃－50℃的范围内进行，反应温度优选室温。



的本发明化合物(I)可以通过首先使异氰基乙酸乙酯与甲胺反应，使所得异氰基乙酰胺在氢化钠、醇盐、DBU 等碱存在下，与上述化合物(III)或化合物(III')反应而得到。

前者的反应用 Matsumoto 等人的方法[SYNTHESIS, 249-250 (1977)]进行。后者的反应，相对于 1 摩尔异氰基乙酰胺，用 2-3 摩尔化合物(III)或 1.0-1.2 摩尔化合物(III')进行。

反应溶剂用 THF、二噁烷、DMF 等，优选 THF。

所用碱优选 NaH，其用量与化合物(III)或化合物(III')等摩尔。

反应在室温至 80℃的温度范围内进行，反应温度优选 50℃。

如此制得的本发明化合物可以通过常规方法，例如萃取、浓缩、中和、过滤、重结晶、柱层析等进行分离提纯。

[作用]

下面，对通式(I)所示本发明化合物的药理效果进行说明。试验例 1）中的受试化合物编号与后述实施例的化合物编号对应。另外，用下述抗痴呆作用物质作为比较化合物。

化合物 A: 利诺吡啶 [3,3-二(4-吡啶基甲基)-1-苯基吲哚满-2-酮]

化合物 B: 他克林 [9-氨基-1,2,3,4-四氢吖啶]

化合物 C: 安理申 [(R,S)-1-苄基-4-(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮-2-基)-甲基哌啶]

试验例 1）

对由东莨菪碱诱发的健忘的效果（经口给予）

用 Sprague Dawley 系雄性大鼠(8 周龄，260±2 g)通过被动回避学习法进行研究。被动回避学习实验装置由明室和暗室构成，两者由具有出入口的壁隔开。底面为不锈钢网格，只有暗室内的网格上

装设有通电用的电线。

实验第一天和第二天，为了使其习惯被动回避学习装置，将大鼠一只一只放在明室内，使其在装置内自由行动 3 分钟，进行预备训练。实验第三天，将大鼠放在明室内，当大鼠全部进步暗室后，关上门，对底面网格通电，对其进行电击(100V，0.4 mA，连续 0.8 秒)。在进行电击前 20 分钟，腹腔内给予引发健忘的氢溴酸东莨菪碱(2 mg/kg)。24 小时后进行电击的记忆保持测试。被动回避行为的保持通过大鼠被放在明室内到进入暗室为止的时间(反应潜伏期)来测定。测定时间超过 300 秒时的反应潜伏期记录为 300 秒。将受试化合物悬浮于 1％羧甲基纤维素水溶液中，在测试前 60 分钟经口给予 0.01 mg/kg 和 1 mg/kg。

通过下式:

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{T(\text{处理} + SC) - T(\text{安慰剂} + SC)}{T(\text{安慰剂}) - T(\text{安慰剂} + SC)} \times 100$$

以百分比值：抑制率(％)计算出该保护效果。上式中，T 表示反应潜伏期，SC 表示氢溴酸东莨菪碱。实验结果如下表所示。对于受试化合物，在两个给予量中，记录了显示出更高抑制率的数据。

表 1 对大鼠的由东莨菪碱引发的健忘的效果

受试化合物	给药量(mg/kg, p.o.)	抑制率(%)
化合物 1	1	56.1*
化合物 2	0.01	86.9*
化合物 3	0.01	60.3*
化合物 4	0.01	49.8*
化合物 5	0.01	49.6*
化合物 6	0.01	66.6*
化合物 8	0.01	58.9**
化合物 9	0.01	86.6**
化合物 10	0.01	40.8*
化合物 11	0.01	80.4**
化合物 12	0.01	53.5*
化合物 13	1	49.6*
化合物 14	0.01	53.6*
化合物 15	1	61.5*
化合物 16	0.01	73.3*
化合物 17	0.01	54.4*
化合物 18	0.01	90.3**
化合物 19	1	83.4**
化合物 20	1	72.4**
化合物 21	1	52.4*
化合物 22	0.01	76.5**
化合物 23	0.01	88.2**
化合物 24	0.01	97.1**
化合物 25	1	78.3*
化合物 26	1	74.3**
化合物 27	1	64.9**
化合物 28	0.01	88.0**
化合物 29	1	87.7**
化合物 30	1	89.5**
化合物 31	0.01	56.7*
化合物 32	0.01	61.4*
化合物 33	0.01	66.1**
化合物A	0.01	8.8
	1	20.9
化合物B	0.01	24.1
	1	54.9**
化合物C	0.01	12.5
	1	24.7

**P<0.01、*P<0.05 (通过与东莨菪碱对照组比较的 Mann-Whitney U 试验)

上述试验例 1）的结果显示，本发明化合物与公知的比较化合物相比，具有明显优良的抗健忘作用。

本发明化合物(I)对中枢神经的作用和对末梢神经的作用分离得极好，在显示出对大鼠的抗健忘作用的用量(0.001-10 mg/kg)下，见

不到痉挛、流涎、腹泻等末梢神经作用，通过经口给予显示出更显著的效果，因而可用作包括人在内的哺乳动物的脑机能改善剂。

本发明化合物的有效对象疾病名有例如老年性痴呆、早老性痴呆、帕金森氏病和其它中枢神经疾病，可用于这些疾病的预防或治疗。

下面，对本发明化合物适用于哺乳动物特别是人时的给予方法、剂型、给予量进行说明。

本发明化合物可以经口给予或者非经口给予，经口给予的剂型可以使用片剂、包衣片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、微囊剂、糖浆剂等，非经口给予的剂型可以使用栓剂等。这些剂型的配制可以用药学上可接受的赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、悬浮剂、乳化剂、防腐剂、稳定剂和分散剂，例如乳糖、蔗糖、淀粉、糊精、结晶纤维素、陶土、碳酸钙、滑石、硬脂酸镁、蒸馏水或生理盐水进行。

给药量随患者的症状、年龄、体重等变化，对于成人，日剂量为 0.1-50 mg，可以分 1-3 次给药。

实施发明的最佳方式

下面给出本发明的实施例，进行更具体的说明，但本发明并不限于这些实施例。

实施例 1）

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

在冰冷却条件下，向由 210 mg (9.0 mmol)金属钠配制而成的乙醇钠的乙醇溶液(10 ml)中加入 300 mg (1.4 mmol)溴化 2-氨基-3-乙氧基羰基甲基噻唑鎓，然后加入 1.15 ml (9.0 mmol)对氟代苄基溴，在室温下搅拌 1 小时。减压馏去溶剂后，向残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取数次，用饱和食盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。减压馏

去溶剂，将残余物通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:甲醇 = 10:1)分离，得到852 mg (80.0 %)标题化合物的结晶。用乙醇重结晶，得到熔点>300℃的白色结晶。

NMR(CD_3OD-$CDCl_3$ (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^+)

与实施例 1）一样操作，由对应的起始原料制备下述化合物。

5,5-二苄基咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮（化合物 2）

熔点>300℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.69(2H, d, J=15Hz), 3.74(2H, d, J=15Hz), 7.27(1H, d, J=4Hz), 7.3-7.4(4H, m), 7.5-7.6(6H, m), 8.44(1H, d, J=4Hz)

MS m/z : 320 (M^+)

3,3-二苄基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮（化合物 3）

熔点>300℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.42(4H, dd, J=14Hz, J=16Hz), 6.9-7.0(5H, m), 7.1-7.2(6H, m), 8.46(1H, dd, J=3Hz, J=5Hz), 9.07(1H, dd, J=2Hz, J=6Hz)

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 4）

熔点>300℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.20(6H, s), 3.24(2H, d, J=14Hz), 3.36(2H, d, J=14Hz), 6.84(4H, d, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=4Hz), 6.97(4H, d, J=8Hz), 8.03(4H, d, J=4Hz)

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 5）

熔点: 264-267℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

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

熔点>300℃

NMR(CD_3OD-$CDCl_3$ (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^+)

5,5-二(2-噻吩基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮（化合物 7）

熔点：286℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二(2-噻吩基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮（化合物 8）

熔点：192℃（分解）

NMR(CD_3OD-$CDCl_3$ (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^+)

5,5-二苄基-2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6(5H)-酮（化合物 9）

熔点：233-236℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

2-羟基-3-(2-萘基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶（化合物 10）

熔点：205℃（分解）

NMR(CD_3OD-$CDCl_3$ (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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]（化合物 11）

熔点：214℃（分解）

NMR(CD_3OD-$CDCl_3$ (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^+)

3-苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮（化合物 14）

熔点：182℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二(2-丁烯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮（化合物 17）

熔点：149.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氟代茚满)]（化合物 18）

熔点：148.0℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-甲氧基茚满)]（化合物 19）

熔点：150.0-152.0℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-碘代茚满)]（化合物 20）

熔点：167-171℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(4'-氰基茚满)]（化合物 21）

熔点：247.7℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-茚满]（化合物 22）

熔点：201-203℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]（化合物 23）

熔点：86-88℃

NMR($CDCl_3$-CD_3OD(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^+)

螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,2'-((1,2,5-噻二唑并)[4,5-c]茚满)]（化合物 24）

熔点：271.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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, brt, J=8Hz), 7.95(2H, brs), 8.65(1H, d, J=8Hz)

MS m/z：344 (M^+)

螺[咪唑并[1,2-a]嘧啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]（化合物 25）

熔点：195.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-(5'-三氟甲基茚满)]（化合物 26）

熔点：176.5-179.5℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

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

熔点：256.0℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二烯丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 64-66℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二(2-环己烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 245-247℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二烯丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 64-66℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]

熔点: 206℃ (分解)

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二烯丙基-8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 160-162℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 100.5-102℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二(2-环己烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮

熔点: 249.0℃ (分解)

NMR($CDCl_3$) δ : 1.4-2.0(12H, m), 2.9-3.1(2H, m), 5.2-5.3(1H, m), 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 : 297 (M^+)

3,3-二烯丙基咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮

熔点: 108-110℃

NMR($CDCl_3$) δ : 2.62(2H, dd, J=8Hz, J=14Hz), 2.89(2H, dd, J=6Hz, J=14 Hz), 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^+)

实施例 2）

螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-(3'-环戊烯)]（化合物 28）

在氩气气氛下，向 1.0 g (3.8 mmol)由与实施例 1)相同的方法得到的 3,3-二烯丙基咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮的氯仿溶液(80 ml)中加入 80 mg 格鲁布斯试剂(0.24 mmol)，加热回流 14 小时。将反应混合物放冷后，减压馏去溶剂。向所得残余物中加入水，用二氯甲烷萃取数次，收集萃出层，用饱和食盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂，将残余物通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:甲醇 = 10:1)分离提纯，得到 748 mg (83.5 %)为淡褐色结晶的标题化合物。

熔点: 173.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

与实施例 2）一样操作，由对应的起始原料制备下述化合物。

螺[8-苄氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,1'-(3'-环戊烯)]（化合物 29）

熔点: 178.5-180.5℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

实施例 3）

3,3-二丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮（化合物 15）

向 300 mg (1.4 mmol)由与实施例 1）一样的方法得到的 3,3-二烯丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮的乙醇溶液(30 ml)中加入 100 mg 10 %的披钯碳，在室温、氢气气氛下催化还原 1 晚。滤出不溶物，从滤液中减压馏去溶剂。将残余物通过硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 10:1)分离，得到 281 mg (90.3 %)标题化合物的结晶。用己烷-乙酸乙酯(10:1)进行重结晶，得到熔点为 98.5-101℃的白色结晶。

NMR($CDCl_3$) δ : 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^+)

与实施例 3）一样操作，由对应的起始原料制备下述化合物。

3,3-二环己基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮（化合物 12）

熔点: 218-220℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

3,3-二丁基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮（化合物 13）

熔点: 35-40℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-环戊烷]

（化合物 30）

熔点: 270.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[咪唑并[2,1-a]异喹啉-2(3H)-酮-3,1'-环戊烷]（化合物 31）

熔点：164.5-167.5℃

NMR($CDCl_3$) 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^+)

螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-苯并[f]茚满]（化合物 32）

熔点：252.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$-CD_3OD(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^+)

螺[5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2(3H)-酮-3,2'-茚满]（化合物 33）

熔点：276.5℃（分解）

NMR($CDCl_3$-CD_3OD(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^+)

实施例 4）

4,4-二苄基-1-甲基-5-氧-4,5-二氢咪唑（化合物 16）

将 1.13 g (10 mmol)异氰基乙酸乙酯溶于 5 ml 甲醇中，加入 5 ml 甲胺的 40％甲醇溶液，使其在密封管中、室温下反应 2 小时。从反应物中减压馏去溶剂，将残余物通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:己烷:乙醇=8:2:1)提纯，得到 860 mg (88％)乙酰胺。

将 530 mg (13.2 mmol) 60％的氢化钠悬浮于 10 ml THF 中，将 590 mg (6 mmol)上述乙酰胺、1.4 ml (12 mmol)苄基溴溶于 10 ml THF 后加入其中，在 50℃加热 2 小时。向反应物中加入水，用 100 ml 乙酸

乙酯萃取 2 次，水洗后，用硫酸镁干燥。将馏去溶剂后的残余物通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:1)提纯，得到 1.22 g (73 %)标题化合物。

熔点: 125-126℃

NMR($CDCl_3$) : 2.54(3H, s), 3.11(2H, d, J=13Hz), 3.19(3H, d, J=13Hz), 7.08(1H, s), 7.1-7.2(10H, m)

MS m/z : 278 (M^+)

工业上的可利用性

本发明化合物对中枢神经的作用和对末梢神经的作用分离得极好，通过对大鼠给药，显示出显著的抗健忘作用，因而可用于包括人在内的哺乳动物的脑机能改善，例如老年性痴呆、早老性痴呆、帕金森氏病以及其它中枢神经疾病的预防或治疗。