



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102526052 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201210019193. 6

A61P 25/28(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 01. 19

(71) 申请人 华南师范大学

地址 510631 广东省广州市天河区中山大道
西 55 号

(72) 发明人 龙玉华 张寒梅 刘真权 周亭
邹致富

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限
公司 44102

代理人 陈卫

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709(2006. 01)

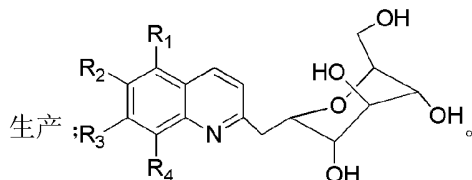
权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种 2- 糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱
酯酶药物中的应用

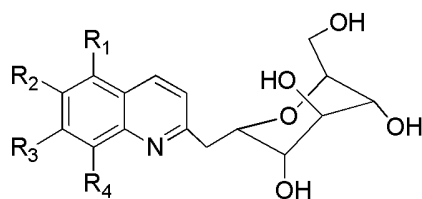
(57) 摘要

本发明公开一种 2- 糖基喹啉化合物在制备
抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用。所述 2- 糖基喹啉
化合物具有如式 (I) 所示结构式, 其中, R_1 、 R_2 、 R_3
和 R_4 独立选自 -H、-OCH₃ 或 -Br。所述 2- 糖基喹啉
化合物的制备方法可以参考现有技术进行。本发明
说明所述 2- 糖基喹啉化合物在水中溶解性强, 生物
利用度高, 其对乙酰胆碱酯酶有强的抑制活性, 在
制备抗乙酰胆碱酯酶药物方面, 具有广阔的应用
前景; 所述 2- 糖基喹啉化合物的制备路线简单,
成本低廉, 环境污染小, 适合进行大规模的工业化



(I)

1. 一种 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,所述 2-糖基喹啉化合物具有如式 (I) 所示结构式:



(I);

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立选自 $-H$ 、 $-OCH_3$ 或 $-Br$ 。

2. 如权利要求 1 所述 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,所述 2-糖基喹啉化合物为:

- R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均为 $-H$ 的式 (I) 化合物;
- 或 R_2 和 R_3 为 $-H$, R_1 和 R_4 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物;
- 或 R_1 和 R_4 为 $-H$, R_2 和 R_3 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物;
- 或 R_2 和 R_4 为 $-Br$, R_1 和 R_3 为 $-H$ 的式 (I) 化合物。

3. 如权利要求 1 所述 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,所述 2-糖基喹啉化合物的制备方法包括如下步骤:

- (1) 在碳酸氢钠的作用下, D-葡萄糖与乙酰丙酮生成 β -D-丙酮基葡萄糖碳苷;
- (2) 将邻氨基苯甲醛或取代的邻氨基苯甲醛与 β -D-丙酮基葡萄糖碳苷以甲醇溶解,在吡咯烷存在下,进行反应,得到所述 2-糖基喹啉化合物。

4. 如权利要求 3 所述 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,步骤 (2) 中,所述吡咯烷的用量为相对于邻氨基苯甲醛或取代的邻氨基苯甲醛用量的 25mol%。

5. 如权利要求 3 所述 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,步骤 (2) 中,所述反应的温度为 $60 \sim 120^\circ\text{C}$ 。

6. 如权利要求 3 所述 2-糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,其特征在于,所述 2-糖基喹啉化合物通过过柱进行纯化,过柱所用洗脱液为体积比为乙酸乙酯:异丙醇:水 = 16 : 2 : 1 的混合溶液。

7. 权利要求 2 所述 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均为 $-H$ 的式 (I) 化合物。
8. 权利要求 2 所述 R_2 和 R_3 为 $-H$, R_1 和 R_4 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物。
9. 权利要求 2 所述 R_1 和 R_4 为 $-H$, R_2 和 R_3 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物。

一种 2- 糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药与化工领域,具体涉及一种 2- 糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD),即老年性痴呆或早老性痴呆,是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。该病的主要临床表现为记忆能力减退,持续性认知能力下降以及运动障碍、严重时会逐渐丧失独立生活能力等,并伴随有一系列精神病症状。患病率研究显示,美国在 2000 年的阿尔茨海默病例数为 450 万。年龄每增加 5 岁,阿尔茨海默病病人的百分数将上升 2 倍。目前,AD 病已经成为除心脑血管疾病外第二大威胁中老年身体健康的疾病。

[0003] 关于该病的发病机理有几种假说,其中 1982 年 Bartus 及合作者提出记忆功能紊乱的胆碱能假说得到普遍认同。该假说认为,胆碱能神经功能降低是 AD 发病的主要机制。患者脑内胆碱能神经最易受损,随着疾病进展,90%胆碱能神经元都会被破坏,使脑内乙酰胆碱 (Ach) 水平降低,降低程度与患者认知能力降低呈显著相关,并且持续整个病程。乙酰胆碱能系统功能减退与乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的活性密不可分。因此制备和发现结构新颖,活性强的乙酰胆碱酯酶抑制剂,具有重要意义。

[0004] 喹啉是一种具有良好生物活性的化合物,其衍生物已经在医药领域中有广泛的应用。Nagarajan 等在 Carbohydrate Research[J]. 2009,1028-1031 公开了 2- 糖基喹啉化合物的一锅法合成方法,但是,对于 2- 糖基喹啉化合物的应用,特别是应用于制备抗乙酰胆碱酯酶药物未见有报道。

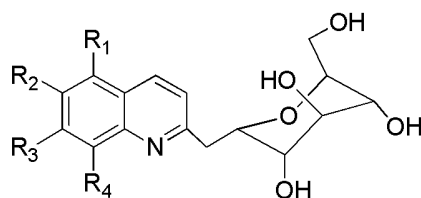
发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供 2- 糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用。所述 2- 糖基喹啉化合物具有显著的抑制乙酰胆碱酯酶活性,在制备抗乙酰胆碱酯酶药物方面,具有广阔的应用前景。

[0006] 本发明的上述目的通过如下技术方案予以实现:

[0007] 一种 2- 糖基喹啉化合物在制备抗乙酰胆碱酯酶药物中的应用,所述 2- 糖基喹啉化合物具有如式 (I) 所示结构式:

[0008]



(I);

- [0009] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立选自 $-H$ 、 $-OCH_3$ 或 $-Br$ 。
- [0010] 作为一种优选方案,所述 2-糖基喹啉化合物优选为:
- [0011] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均为 $-H$ 的式 (I) 化合物;
- [0012] 或 R_2 和 R_3 为 $-H$, R_1 和 R_4 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物;
- [0013] 或 R_1 和 R_4 为 $-H$, R_2 和 R_3 为 $-OCH_3$ 的式 (I) 化合物;
- [0014] 或 R_2 和 R_4 为 $-Br$, R_1 和 R_3 为 $-H$ 的式 (I) 化合物。
- [0015] 所述 2-糖基喹啉化合物的制备方法包括如下步骤:
- [0016] (1) 在碳酸氢钠的作用下, D-葡萄糖与乙酰丙酮生成 β -D-丙酮基葡萄糖碳苷;
- [0017] (2) 将邻氨基苯甲醛或取代的邻氨基苯甲醛与 β -D-丙酮基葡萄糖碳苷以甲醇溶解,在吡咯烷存在下,进行反应,得到所述 2-糖基喹啉化合物。
- [0018] 作为一种最优选方案,步骤 (2) 中,所述吡咯烷的用量最优选为相对于邻氨基苯甲醛或取代的邻氨基苯甲醛用量的 25mol%。
- [0019] 作为一种最优选方案,步骤 (2) 中,所述反应的温度最优选为 $60 \sim 120^\circ\text{C}$ 。
- [0020] 作为一种优选方案,步骤 (2) 制备得到的所述 2-糖基喹啉化合物可以通过过柱进行纯化,过柱所用洗脱液为体积比为乙酸乙酯:异丙醇:水 = 16 : 2 : 1 的混合溶液。
- [0021] 本发明所述 2-糖基喹啉化合物的制备方法也可以参考现有技术如 Carbohydrate Research[J]. 2009, 1028-1031 的方法进行。
- [0022] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:本发明所述 2-糖基喹啉化合物在水中溶解性强,生物利用度高,其对乙酰胆碱酯酶有强的抑制活性,在制备抗乙酰胆碱酯酶药物方面,具有广阔的应用前景;所述 2-糖基喹啉化合物的制备路线简单,成本低廉,环境污染小,适合进行大规模的工业化生产。

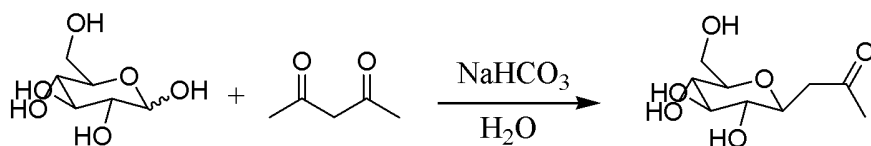
具体实施方式

[0023] 以下结合具体实施例对本发明作进一步说明,但具体实施例并不对本发明作任何限定。

[0024] 实施例 1 中间体 β -D-丙酮基葡萄糖碳苷的合成

[0025] 制备路线:

[0026]



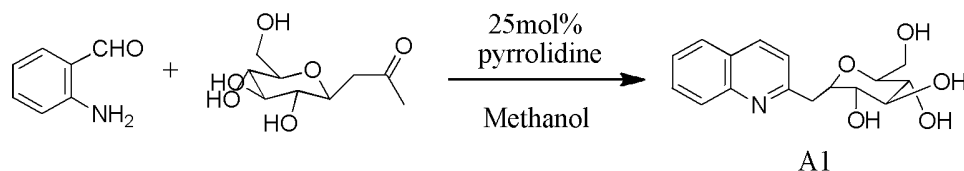
[0027] 称取 D-葡萄糖 1 ~ 5g 和碳酸氢钠 0.5 ~ 2.5g 置于圆底烧瓶中,加入蒸馏水并于室温下搅拌 10 ~ 30min,然后加入 1 ~ 5g 乙酰丙酮于 $50 \sim 120^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌下反应 2 ~

10h。停止反应,冷却然后用二氧化碳萃取,用稀盐酸调 pH 为 7,减压除去水然后加入甲醇,无机盐因不溶于甲醇而析出,过滤可除去(也可通过过硅胶柱除去)。再减压除去溶剂即可得产品。收率约为 77%, m. p :122 ~ 124℃。

[0028] 实施例 2, 化合物 A1 的合成

[0029] 制备路线:

[0030]



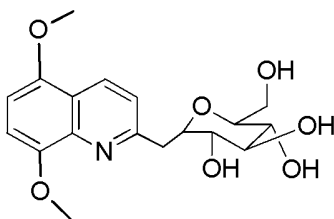
[0031] 称取 2-氨基苯甲醛 0.5mmol 和 β -丙酮基葡萄糖 0.5mmol 于圆底烧瓶中,加甲醇,室温下搅拌使之溶解。加入 25mol% 吡咯烷(相对于 2-氨基苯甲醛),于 60 ~ 120℃ 油浴下,用 TLC 跟踪反应至反应没变化为止。停止反应并冷却,减压除去反应中的溶剂,用乙酸乙酯:异丙醇:水 = 16 : 2 : 1(v/v/v) 过柱得纯产品。

[0032] 白色固体; m. p :257-258℃ ;IR(KBr, cm^{-1}) :3482(vs), 3385(s), 3329(s), 3104(m), 2908(m), 1601(m), 1563(w), 1427(m), 1298(s), 1127(m), 1088(vs), 1033(s), 838(m), 763(m) ; ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.23(dd, J = 2.8Hz, J = 5.2Hz, 1H, Ar-H), 7.94(t, J = 7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.72(s, 1H, Ar-H), 7.55(d, J = 8.0Hz, 2H, Ar-H), 5.20(s, 1H), 5.00(s, 1H), 4.91(s, 1H), 4.33(s, H), 3.58(s, 1H), 3.56(s, 1H), 3.47(s, 1H), 3.43(s, 1H), 3.21(s, 1H), 3.20(s, 1H), 3.02(s, 2H), 2.91(t, J = 16.0Hz, 2H) ; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) : δ 161.0, 147.6, 136.1, 129.7, 128.8, 128.1, 127.0, 126.1, 123.1, 81.0, 79.6, 78.6, 74.5, 70.8, 61.6, 41.7 ; ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ ($[\text{M}+1]^+$) :305.13. Found ($[\text{M}+1]^+$) :306.44, ($[\text{M}+23]^+$) :328.41. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$:C, 62.94 ;H, 6.27 ;N, 4.59 ;Found :C, 62.88 ;H, 6.34 ;N, 4.49。

[0033] 实施例 3 化合物 A2 的合成

[0034] 制备方法同实施例 2,所不同用 3,6-二甲氧基-2-氨基苯甲醛代替 2-氨基苯甲醛,得到化合物 A2。

[0035]



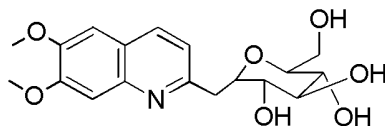
[0036] 白色固体; m. p :121-122 °C ;IR(KBr, cm^{-1}) :3522(s), 3268(s), 2871(s), 1619(s), 1604(s), 1346(s), 1263(vs), 1117(vs), 1090(vs), 1043(s), 908(m), 723(m) ; ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.33(s, 1H, Ar-H), 7.52(s, 1H, Ar-H), 7.02(s, 1H, Ar-H), 6.85(s, 1H, Ar-H), 5.25(s, 1H), 4.96(s, H), 4.88(s, 1H), 4.30(s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.17(s, 2H), 3.09-2.97(m, 3H), 2.87(d, J = 8.0H, 1H) ; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) : δ 164.6, 153.9, 153.2, 144.5, 135.0, 127.5, 124.4, 113.1, 108.7, 85.7, 84.5, 79.3, 75.5, 66.4, 60.9, 60.8, 46.5 ;ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ ($[\text{M}+1]^+$) :365.15, Found :

($[M+1]^+$):366.44, ($[M+23]^+$):388.32, ($[2M+23]^+$):752.87; Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}NO_7$: C, 59.17; H, 6.34; N, 3.83; Found: C, 59.25; H, 6.43; N, 3.77。

[0037] 实施例 4, 化合物 A3 的合成

[0038] 制备方法同实施例 2, 所不同用 4,5-二甲氧基-2-氨基苯甲醛代替 2-氨基苯甲醛, 得到化合物 A3。

[0039]

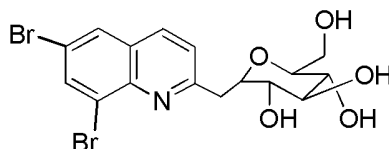


[0040] 白色固体; m.p.: 122-123 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (m), 2945 (m), 1703 (w), 1625 (m), 1509 (m), 1420 (m), 1256 (s), 1080 (m), 1002 (m), 856 (m); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (s, Ar-H), 5.00 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 3.35 (d, $J = 20.0$ Hz, 5H), 3.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.08 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 158.1, 152.3, 149.2, 144.4, 134.5, 122.2, 120.9, 107.7, 105.9, 80.9, 79.7, 78.6, 74.4, 70.8, 61.6, 56.0, 49.0, 43.4; ESI-MS m/z calcd for $C_{18}H_{23}NO_7$ ($[M+1]^+$): 365.15. Found: ($[M+1]^+$): 366.37, ($2[M+23]^+$): 753.04; Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}NO_7$: C, 59.17; H, 6.34; N, 3.83; Found: C, 59.21; H, 6.39; N, 3.79。

[0041] 实施例 5, 化合物 A4 的合成

[0042] 制备方法同实施例 2, 所不同用 3,5-二溴-2-氨基苯甲醛代替 2-氨基苯甲醛, 得到化合物 A4。

[0043]



[0044] 白色固体; m.p.: 164-165 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3304 (s), 2874 (m), 1648 (m), 1589 (s), 1542 (w), 1443 (m), 1306 (m), 1186 (m), 1083 (s), 1037 (s), 979 (s), 863 (s), 768 (m); ESI-MS m/z calcd for $C_{16}H_{17}Br_2NO_5$ ($[M+1]^+$): 460.95; Found: ($[M+1]^+$): 462.28, ($[M+3]^+$): 464.27, ($[M+5]^+$): 466.32。

[0045] 实施例 6 本发明所述的 2-糖基喹啉化合物对乙酰胆碱酯酶的抑制作用

[0046] 抑制活性测试方法:

[0047] 以硫代乙酰胆碱为底物, 化学标记的 5,5-二硫代双(2-硝基苯甲酸)为显色剂, 在样品管中测定样品对 AchE 抑制活性。其反应式为:

[0048] 硫代乙酰胆碱 + H_2O + AchE \rightarrow $CH_3CO-AchE$ + 硫代胆碱

[0049] 硫代胆碱 + 5,5-二硫代双(2-硝基苯甲酸) \rightarrow 5-硫-2-硝基苯甲酸

[0050] 硫代乙酰胆碱被乙酰胆碱酯酶水解后产生硫代胆碱, 能与 5,5-二硫代双(2-硝基苯甲酸)反应, 生成的 5-硫-2-硝基苯甲酸可在 412nm 处产生特征紫外吸收。

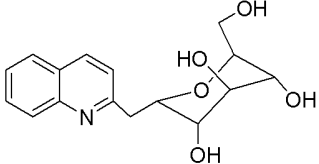
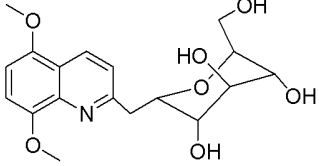
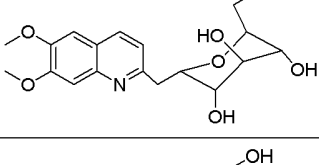
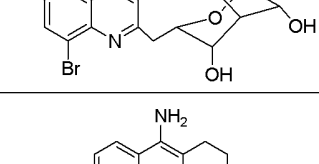
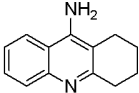
[0051] 取 7 支样品管, 分别加入 30 μ L 4mg/mL 5,5-二硫代双(2-硝基苯甲酸), 分别

加入 0, 5, 10, 15, 20, 30, 50 μ L, 1.0mM 的样品溶液, 用 0.1M pH 8.0 磷酸盐缓冲溶液定容到 950 μ L, 分别加入 10 μ L 的 1.0mg/mL 的, 乙酰胆碱脂酶溶液, 并在 37 $^{\circ}$ C 保温 15min。立即加入 40 μ L 2mg/mL 硫代乙酰胆碱溶液, 摇匀后立即测量其在 412nm 处的 A 值 (A_n)。参比用 0.1M pH 8.0 磷酸缓冲溶液。

[0052] 未加样相对酶活力 = $(A_n/A_{\text{control}}) \times 100$

[0053] 以酶的相对活力对抑制剂浓度作图, 根据抑制曲线求得各种化合物的 IC_{50} 值 (抑制酶活力 50% 时的抑制剂浓度)。所测结果如表 1 所示:

[0054] 表 12- 糖基喹啉化合物抗乙酰胆碱酯酶抑制作用

编号	化合物	IC_{50} 值(μ M)
A1		4.1
A2		5.5
A3		4.3
A4		4.2
Tacrine^a		0.71

[0056] ^a 阳性对照药物 —— 他克林

[0057] 从实施例 6 可以看出, 本发明所述的 2-糖基喹啉化合物对乙酰胆碱酯酶有强的抑制活性, 在制备抗乙酰胆碱酯酶药物方面, 具有广阔的应用前景。