

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 8 月 7 日 (07.08.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/117670 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 215/26 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/071090
- (22) 国际申请日: 2014 年 1 月 22 日 (22.01.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310033682.1 2013 年 1 月 29 日 (29.01.2013) CN
- (71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国广东省广州市新港西路 135 号,
Guangdong 510006 (CN)。
- (72) 发明人: 黎兴术 (LI, Xingshu); 中国广东省广州市
新港西路 135 号, Guangdong 510006 (CN)。 毛斐
(MAO, Fei); 中国广东省广州市新港西路 135 号,
Guangdong 510006 (CN)。 黄玲 (HUANG, Ling); 中
国广东省广州市新港西路 135 号, Guangdong 510006
(CN)。
- (74) 代理人: 广州粤高专利商标代理有限公司 (YOGO
PATENT AND TRADEMARK AGENCY CO., LTD.);

中国广东省广州市体育西路 191 号 B-3912, Guang-
dong 510620 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保
护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

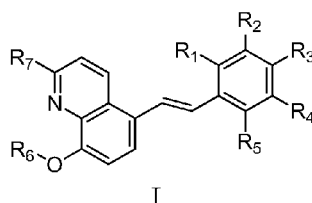
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保
护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,
RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: STYRYL QUINOLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(54) 发明名称: 苯乙烯基喹啉衍生物及其在治疗阿尔茨海默病症中的应用



(57) Abstract: The present application provides a styryl quinoline compound represented by formula I and the use thereof in a pharmaceutical composition for treating, improving, and/or preventing Alzheimer's disease. R₁-R₇ are as defined in the description.

(57) 摘要: 本申请提供了一种式 I 的苯乙烯基喹啉化合物, 以及其在治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病的药物组合物中的应用。式 I 的 R₁-R₇ 如说明书所定义。

WO 2014/117670 A1

苯乙炔基喹啉衍生物及其在治疗阿尔茨海默病症中的应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及新的苯乙炔基喹啉衍生物，也涉及所述衍生物在治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病症中的应用。

背景技术

阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 又称早老性痴呆，是一种神经退行性疾病 (Goedert M. *Science*, 2006, 777-781)。主要表现为中枢神经系统的退化，神经元胞内出现纤维缠结和胞外出现老年斑的病理特征。在临床上患者逐渐出现记忆力减退、认知功能障碍、行为异常和社交障碍等。通常病情呈进行性加重，直到完全丧失独立生活能力。

AD 的发病率随着年龄增长快速上升。美国公布的统计学结果显示，65 岁以上发病率约为 8%，75 岁以上提高到 19%，85 岁以上则高达 47% (Ferri C.P. 2005, 2112-2117)。目前，全世界约有 2400 多万的老年人患有不同程度的老年痴呆，而且这个数字以每 20 年翻一倍的速度增长 (Reitz C. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 137-152)。我国最新人口普查表明，60 岁以上的老人有 1.3 亿。随着我国逐渐步入老龄化社会，到 2050 年，老龄人群将可能超过 4 亿，占总人口的 1/4，可能患有老年痴呆的人数将会十分庞大。

AD 的发病周期长，治疗难度大，已成为威胁人类晚年健康的一大隐患。统计数据表明，仅在美国，每年用于老年痴呆的防治费用就高达 1720 亿美元 (Maslow K. *Alzheimers Dement*, 2010, 158-194)。全球用于老年痴呆的预防和治疗的费用日渐成为社会发展的沉重负担。因此，对 AD 发病机制的深入探讨，以及寻找新的治疗手段和设计开发有效的药物，已成为亟待解决的问题。

近来研究认为， β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 沉积形成的淀粉样斑块和异常磷酸化的 tau 蛋白构成的神经纤维病变是 AD 的发病重要原因。20 世纪 90 年代 Hardy 等提出的“ β 淀粉样蛋白级联假说” (Baskin D.S. *Archives of Neurology*, 1999, 1121-1123)，该假说内容主要包括： APP 代谢的变异、 $A\beta$ 的过量产生和积聚增加、 $A\beta$ 的寡聚化并沉积，产生神经毒性、在金属离子和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的共同作用下导致神经元细胞的凋亡及痴呆。 $A\beta$ 的生成是通过淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的降解而产生的 (Kawahara M. *Current Alzheimer Research*, 2004, 87-95)。 APP 是一种跨膜蛋白，在体内各组织中广泛存在，在脑组织中表达最高。 APP 的降解有两种途径，第一种为正常代谢途径，主要由 α - 分泌酶参与，不产生 $A\beta$ 沉积，该途径对神经元损伤有保护作用。另一种是产生 $A\beta$ 的途径，主要由 β 和 γ - 分泌酶参与，切割形成 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 。它们是淀粉样斑块的主要组成物质，其中 $A\beta_{42}$ 更容易沉积，神经毒性也较大 (Zhou Y. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 5449-5466)。 $A\beta$ 沉积的同时，在金属离子的参与下，产生自由基，损伤神经系统。上述结果及其他研究均表明， $A\beta$ 所引起的级联反应在 AD 发病过程中占据着十分重要的地位。因此，通过减少 $A\beta$ 的生成和阻止 $A\beta$ 的沉积等途径来设计药物已成为 AD 机制研究及药物研发的热点。

随着人年龄增大, 机体清除自由基的能力降低, 体内积累的氧自由基显著增加并引发氧化应激反应, 可对机体功能造成严重损伤 (Nunomura A., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006, 631-641)。在AD 患者脑内, 也存在氧化应激损伤 (Zawia N.H., *Free. Radic. Biol. Med.* 2009, 1241-1249)。大量研究表明, 自由基参与了老年斑形成、神经纤维缠结和神经元死亡等AD 关键发病过程 (Goldsbury C., *Aging. Cell.* 2008, 7, 771-775)。Perry, G 等 (Perry, G. J. *Biomed. Biotechnol.*, 2002, 120-123) 研究发现, A β 的神经毒性作用是通过氧化应激反应, 由自由基介导产生的。离体细胞试验结果表明A β 能促进氧自由基的生成, 从而破坏细胞膜的完整性, 最终导致神经元的损伤。抗氧化剂由于可以直接清除体内自由基, 消除氧化应激反应, 保护神经细胞而成为防治AD病的潜在药物之一 (Tan D. X. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2003, 13, 1513-1543)。

大量数据证明脑内的生物金属离子如Cu²⁺, Fe²⁺, Zn²⁺可以促进氧化应激 (ROS) 的发生以及A β 的聚集 (Storr T., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 7453-7463), 而且研究还发现, AD患者后期脑中都发现有这些金属离子的过度富集, 具有氧化还原作用的金属离子, 如铁离子和铜离子不仅会导致ROS 的产生, 而且会将这种氧化作用的危害传播扩散。研究表明, A β 并不是自发地聚集, 而是与脑中的过量金属 (如 Cu²⁺, Fe²⁺, Zn²⁺) 发生了一种年龄依赖性的作用, 它使 A β 沉淀为富含金属的斑块。近十余年来, 人们运用多种方法, 诸如 EPR, NMR, Raman 光谱, CD 谱, 荧光光谱, 电位滴定和聚集度测定等技术, 对金属离子, 特别是 Zn²⁺ (Bush A. I., *Science*, 1994, 1464-1467), Cu²⁺ (Gaggelli E., *Chem Rev*, 2006, 1995-2044) 和 A β 的相互作用进行了深入研究。体外实验表明, 金属离子能促进A β 聚集体和淀粉样斑的形成 (Morgan D. M., 2002, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 2644-12645)。金属螯合剂能使 AD 脑的淀粉样斑块组织溶解, 同时减轻 APP 转基因鼠的大脑 A β 沉淀负荷 (Cherny R. A., *Neuron*, 2001, 665-676)。基于这些研究, 未来合成具有金属离子螯合作用的化合物成为一种新的治疗AD的策略。

由此可见, AD的各种发病机制并非单独起作用, 而是紧密联系, 相互影响, 形成了一个复杂的发病机制网络。此外, 多种针对单一靶点的药物如能直接与 A β 结合抑制老年斑形成的小分子化合物 (Tramiprosate) 和 γ - 分泌酶抑制剂 Tarenflurbil 在临床研究中治疗效果并不理想。分析其原因是忽视了AD的发病机制是紧密联系和相互影响的。研究发现, 当某一靶点或活性通路被抑制后, 机体往往会通过其他通路进行补偿, 从而抵消药物的抑制作用。而近年来提出的多靶点药物治疗策略认为, 如果药物分子能够同时作用于疾病网络中的多个靶点, 并产生协同效应, 就可以达到最佳的治疗效果。因此, 针对老年痴呆发病过程中涉及的多个因素, 设计合成多功能小分子化合物, 可以同时作用于多个靶点, 产生协同效应, 达到最佳的治疗效果的多靶点药物分子, 是当今药物研究的重要趋势之一。

在新奥尔良召开的2000年神经科学年会上, 研究者提出氯碘羟喹 (一种曾用于治疗旅行者腹泻的抗生素, CQ) 可能可以用来治疗阿尔茨海默病。其机理可能是它能结合散布在阿尔茨海默斑块周围的铜和锌, 从而溶解斑块。实验表明在所有供筛选的抗生素和消炎药中, 氯碘羟喹是能使阿尔茨海默病死者脑组织中阿尔茨海默斑块溶解最有效的药物 (Helmuth L., *Science*, 2000, 1273-1274)。将此药用于患阿尔茨海默病的幼鼠模型后, 发现与对照组相比所有实验鼠脑组织阿尔茨海默斑块形成减少了, 不仅如此, 用药后那些在成年鼠中已形成的阿尔茨海默斑块也被

清除了。这证明氯碘羟喹在活体中不仅能抑制阿尔茨海默斑块形成,而且能清除已形成的斑块。这些研究结果很振奋人心,给治疗阿尔茨海默病带来了希望, CQ 有望成为第一个阻断金属-A β 作用的 AD 治疗药物, 已进入二期双盲临床试验阶段(Ibach B., *Pharmacopsychiatry*, 2005, 178—179)。其他的此类化合物也正在积极研发之中, 一种基于 8-羟基喹啉结构的化合物 PBT2 已经通过一期临床试验 (Masters C. L., *J. Neurochem.*, 2006, 1700—1725)。

基于此, 我们开发出一类乙烯基喹啉衍生物, 通过对下述一种或多种特性进行优化, 使其具有更好的治疗阿尔茨海默病症的活性:

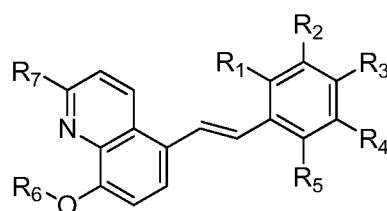
1. 抑制 A β 聚集作用;
2. A β 自身聚集的解聚作用;
3. 抑制金属诱导的 A β 聚集作用;
4. 金属诱导的 A β 聚集的解聚作用;
5. 抗氧化活性; 以及
6. 通过血脑屏障能力。

发明内容

本发明的目的是提供一类具有抑制 A β 聚集、A β 自身聚集的解聚作用、抑制金属诱导的 A β 聚集、金属诱导的 A β 聚集的解聚作用以及抗氧化活性的苯乙烯基喹啉衍生物; 抑制金属诱导的 A β 聚集、金属诱导的 A β 聚集的解聚作用可说明苯乙烯基喹啉衍生物作为金属螯合剂的活性;

本发明的另一目的是提供所述苯乙烯基喹啉衍生物在治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病症中的应用;

本发明提供了游离形式、盐形式或溶剂化物形式的下列式 I 所示的苯乙烯基喹啉衍生物:



式I

式 I 中的 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 彼此独立的为 H、OH、C₁-C₄ 的烷基、被一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C₁-C₄ 的烷氧基取代的 C₁-C₄ 的烷基、C₁-C₄ 的烷氧基、卤素、芳基或 NR₈R₉; 其中 R₈、R₉ 彼此独立的为 H、C₁-C₄ 的烷基、被一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C₁-C₄ 的烷氧基取代的 C₁-C₄ 的烷基;

式 I 中的 R₆ 选自 H、C₁-C₄ 的烷基、CONR₁₀R₁₁; 其中 R₁₀、R₁₁ 彼此独立的为 H、C₁-C₄ 的烷基;

式 I 中的 R₇ 选自 H、C₁-C₄ 的烷基、被一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C₁-C₄ 的烷氧基取代的 C₁-C₄ 的烷基、卤素。

限制条件是:

- (a) R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 不同时为 H;
- (b) R₂、R₃、R₄、R₆、R₇ 同时为 H 时, R₁、R₅ 不或不同时为 F;

在本文中采用的术语具有以下含义：

“烷基”是指直链或支链的烷基，例如，C₁-C₄的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。

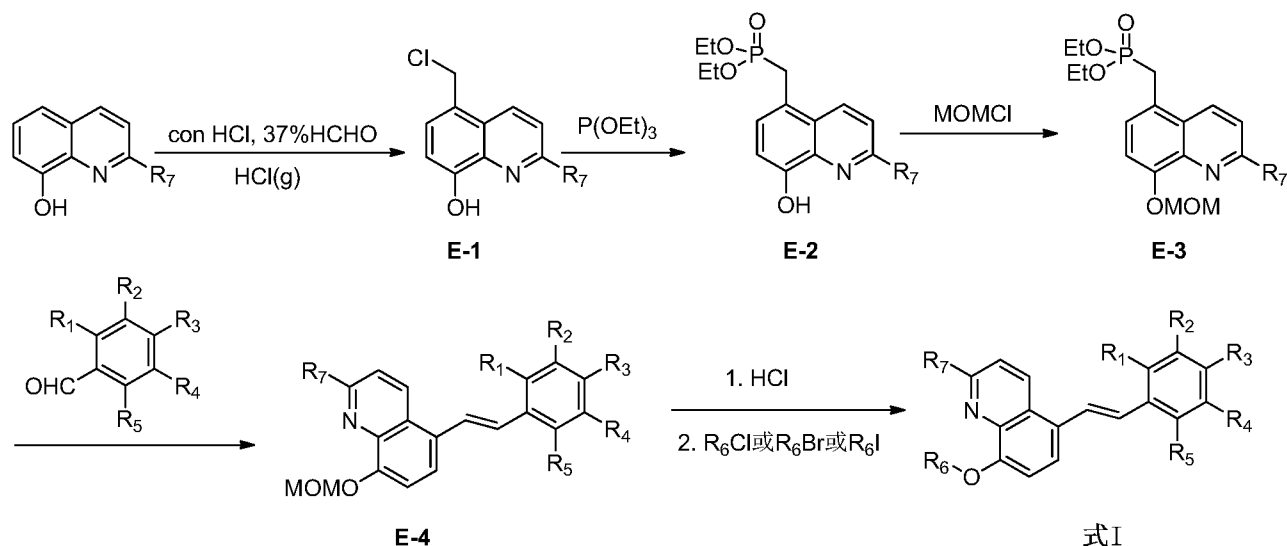
“烷氧基”是指直链或支链的烷氧基，例如，C₁-C₄的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基。。

“芳基”是指取代或未取代的苯基，如未取代的苯基或者被一个或多个如 1-5 个取代基取代的苯基，取代基选自 OH、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的烷氧基、卤素或 NR₁₂R₁₃；其中 R₁₂、R₁₃彼此独立的为 H、C₁-C₄的烷基。

通式 I 的化合物能够形成酸加成盐，特别是可药用酸加成盐。通式 I 化合物的可药用酸加成盐包括下述酸的酸加成盐：无机酸，如氢卤酸，如盐酸，氢溴酸或氢碘酸，硝酸、硫酸、磷酸；和有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、对氯苯乙酸、二苯基乙酸、1-羟基萘-2-甲酸、3-羟基萘-2-甲酸，脂肪羧酸如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸，二元羧酸如富马酸、马来酸或琥珀酸，以及磺酸如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可根据公知的成盐方法由通式 I 的化合物制备。

适宜的溶剂化为可作为药用的溶剂化物，优选水合物。

本发明的苯乙烯基喹啉衍生物可通过化学合成获得。通常本发明的苯乙烯基喹啉衍生物可通过以下反应式所示：



具体地说，本发明化合物是以 8-羟基喹啉或 2-甲基-8-羟基喹啉或 2-氯-8-羟基喹啉为起始原料，经氯甲基化得 E-1, E-1 再与亚磷酸三乙酯反应得 E-2, E-2 经氯甲基甲醚保护得 E-3, E-3 与含不同取代基的苯甲醛发生 Wittig-Horner 反应，直接得苯乙烯基喹啉衍生物式 I 或与氨基甲酰氯或卤代烃反应得苯乙烯基喹啉衍生物式 I。

本发明实施列中也描述了原料的制备，或者可通过现有技术的类似方法获得必须原料。

通过体外活性测试实验表明，本发明的苯乙烯基喹啉衍生物式 I 具有抑制 A β 聚集、A β 自身聚集的解聚作用、抑制金属诱导的 A β 聚集、金属诱导的 A β 聚集的解聚作用以及抗氧化活性，抑制金属诱导的 A β 聚集、金属诱导的 A β 聚集的解聚作用可说明苯乙烯基喹啉衍生物式 I 作为金属螯合剂的活性，因此本发明的苯乙烯基喹啉衍生物式 I 可用于制备抗阿尔茨海

默病药物。

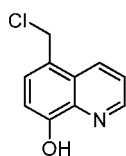
本发明还提供上述衍生物在制备治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病药物中的应用。

本发明还提供一种用于治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病的药物组合物；该药物组合物包含上述式 I 化合物，选择性地还包含药学上可接受的辅助剂，选择性的还包含乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗氧化剂、抗炎剂或者神经保护剂。该药物可以制成注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、悬浮剂或乳剂的形式使用。其给药途径可为口服、经皮、静脉或肌肉注射。

具体实施方式

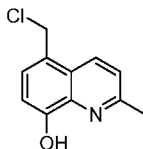
以下具体实施方式说明本发明，但并不限制本发明。

实施例 1： 5-氯甲基-8-羟基喹啉的合成 (E-1a)



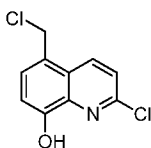
向 100mL 的圆底瓶中加入 14.50 g (100 mmol) 8-羟基喹啉，16mL 浓盐酸，16mL 37% 甲醛溶液，冰浴下通入氯化氢气体 6h，室温下搅拌 2h，抽滤，水洗，真空干燥，得黄色固体 15.12 g，产率 78%。

实施例 2： 2-甲基-5-氯甲基-8-羟基喹啉的合成 (E-1b)



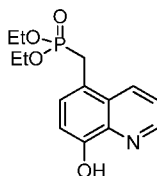
向 100mL 的圆底瓶中加入 15.92g (100 mmol) 2-甲基 8-羟基喹啉，16mL 浓盐酸，16mL 37% 甲醛溶液，冰浴下通入氯化氢气体 6h，室温下搅拌 2h，抽滤，水洗，真空干燥，得黄色固体 15.57 g，产率 75%。

实施例 3： 2-氯-5-氯甲基-8-羟基喹啉的合成 (E-2c)



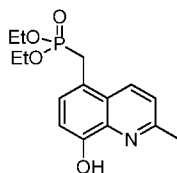
具体实施步骤同实施例 1，原料为 2-氯-8-羟基喹啉，得黄色固体，产率 64% 。

实施例 4： 8-羟基-5-喹啉甲基磷酸二乙酯的合成 (E-2a)



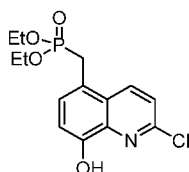
向 100mL 的圆底瓶中加入 13.55 g (70 mmol) 5-氯甲基-8-羟基喹啉 (E-1a), 36 mL 亚磷酸三乙酯, 加热回流反应 3h, 减压蒸馏除去过量的亚磷酸三乙酯, 硅胶柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1 洗脱, 得黄色油状物 16.95 g, 产率 82%。

实施例 5: 2-甲基-8-羟基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-2b)



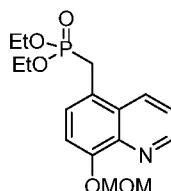
向 100mL 的圆底瓶中加入 14.54 g (70 mmol) 2-甲基-5-氯甲基-8-羟基喹啉(E-1b), 36 mL 亚磷酸三乙酯, 加热回流反应 3h, 减压蒸馏除去过量的亚磷酸三乙酯, 硅胶柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1 洗脱, 得黄色油状物 16.24 g, 产率 75%。

实施例 6: 2-氯-8-羟基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-2c)



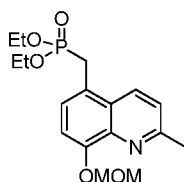
具体实施步骤同实施例 4, 原料为 2-氯-5-氯甲基-8-羟基喹啉, 得黄色油状物, 产率 70%。

实施例 7: 8-甲氧甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-3a)



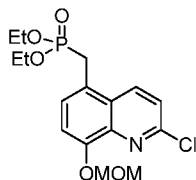
向 250 mL 的圆底瓶中加入 16.95 g (57.4 mmol) 8-羟基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯 (E-2a), 100 mL 干燥的二氯甲烷, 冰浴搅拌下加入 20 mL N,N-二异丙基乙胺, 然后慢慢滴加 6.7 mL 氯甲基甲醚, 慢慢升至室温, 搅拌反应 4h。TLC 监测反应完毕, 加二氯甲烷稀释, 1M NaOH 溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析分离, 乙酸乙酯洗脱, 得黄色油状物 16.75 g, 产率 86%。

实施例 8: 2-甲基-8-甲氧甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-3b)



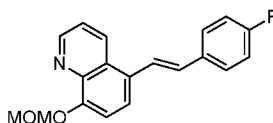
向 250 mL 的圆底瓶中加入 16.24 g (52.5 mmol) 2-甲基-8-羟基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-2b), 90 mL 干燥的二氯甲烷, 冰浴搅拌下加入 18 mL N,N-二异丙基乙胺, 然后慢慢滴加 6.1 mL 氯甲基甲醚, 慢慢升至室温, 搅拌反应 4h。TLC 监测反应完毕, 加二氯甲烷稀释, 1M NaOH 溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析分离, 乙酸乙酯洗脱, 得黄色油状物 14.10 g, 产率 76%。

实施例 9: 2-氯-8-甲氧甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯的合成 (E-3c)



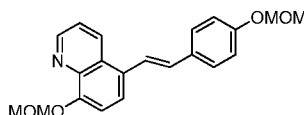
具体实施步骤同实施例 4, 原料为 2-氯-8-羟基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯, 得黄色油状物, 产率 78%。

实施例 10: (E)-5-(4-氟苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4a)



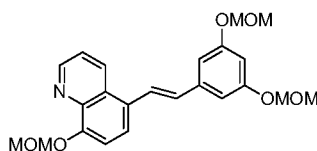
向 25 mL 的圆底瓶中加入 0.6780 g (2 mmol) 8-甲氧基甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯 (E-3a), 5 mL DMF, 冰浴下加入甲醇钠 0.324g (6 mmol), 搅拌 15min 后, 加入对氟苯甲醛 0.2979g (2.4 mmol), 室温下搅拌 10min, 升温 80℃ 反应 12h, 倒入冰水中, 有黄色固体析出, 抽滤, 得黄色固体, 硅胶柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1 洗脱, 得黄色固体 0.2351 g, 产率 38%。

实施例 11: (E)-5-(4-甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4b)

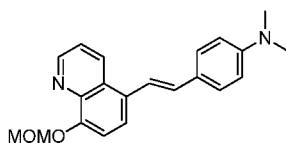


具体实施步骤同实施例 10, 醛为对甲氧甲氧基苯甲醛, 黄色固体, 产率 52%。

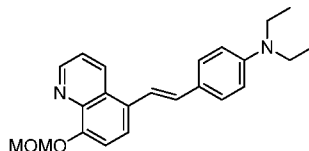
实施例 12: (E)-5-(3,5-二甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4c)



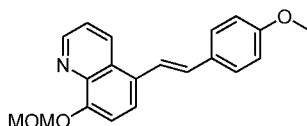
具体实施步骤同实施例 10, 醛为 1,3-二甲氧甲氧基苯甲醛, 黄色油状物, 产率 31%。

实施例 13: (E)-5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4d)

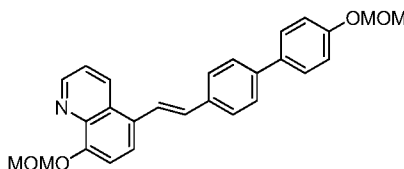
具体实施步骤同实施例 10, 醛为 N,N-二甲氨基苯甲醛, 黄色固体, 产率 46%。

实施例 14: (E)-5-(4-二乙氨基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4e)

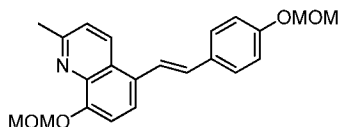
具体实施步骤同实施例 10, 醛为 N,N-二乙氨基苯甲醛, 黄色固体, 产率 41%。

实施例 15: (E)-5-(4-甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4f)

具体实施步骤同实施例 10, 醛为对甲氧基苯甲醛, 黄色固体, 产率 48%。

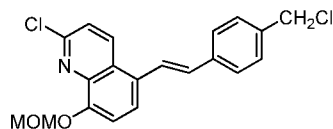
实施例 16: (E)-5-[4-(4-甲氧甲氧基)联苯乙烯基]-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4g)

具体实施步骤同实施例 10, 醛为 4-(4-甲氧甲氧基)联苯甲醛, 黄色固体, 产率 43%。

实施例 17: (E)-2-甲基-5-(4-甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4h)

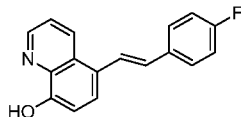
具体实施步骤同实施例 10, 原料为 2-甲基-8-甲氧甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯(E-3b), 醛为对甲氧基甲氧基苯甲醛, 黄色固体, 产率 41%。

实施例 18: (E)-2-氯-5-(4-氯甲基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4i)



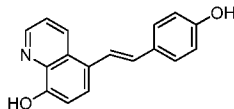
具体实施步骤同实施例 10，原料为 2-氯-8-甲氧甲氧基-5-喹啉甲基膦酸二乙酯(E-3c)，醛为对氯甲基苯甲醛，黄色固体，产率 41%。

实施例 19: (E)- 5-(4-氟苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (1)



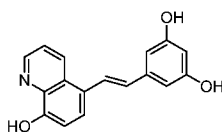
向 50 mL 的圆底瓶中加入 0.3093 g (1 mmol) (E)- 5-(4-氟苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉的合成 (E-4a), 10 mL 甲醇, 1 mL 6M 盐酸溶液, 氩气保护, 回流反应 3h, 减压蒸馏除去甲醇, 加饱和 NaHCO_3 溶液调 PH 为 7-8, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析分离, 乙酸乙酯/石油醚=1/1 洗脱, 得黄色固体 0.2255 g, 产率 85%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

实施例 20: (E)- 5-(4-羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (2)



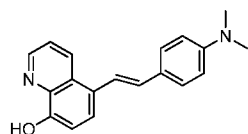
具体实施步骤同实施例 15，原料为(E)- 5-(4-甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉 (E-4b)。黄色固体，产率 91%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)。

实施例 21: (E)- 5-(3,5-二羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (3)



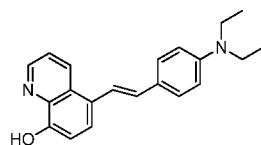
具体实施步骤同实施例 19，原料为(E)- 5-(3,5-二甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4c)，黄色固体，产率: 18%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.19 (s, 1H)。

实施例 22: (E)- 5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (4)



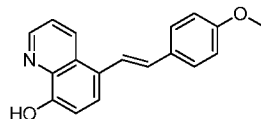
具体实施步骤同实施例 19，原料为(E)- 5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4d)。黄色固体，产率: 87%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H)。

实施例 23: (E)- 5-(4-二乙氨基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (5)



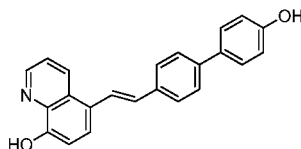
具体实施步骤同实施例 19，原料为(E)- 5-(4-二乙氨基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4e)。黄色固体，产率: 82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

实施例 24: (E)- 5-(4-甲氧基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (6)

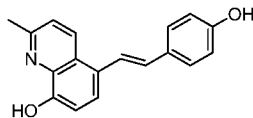


具体实施步骤同实施例 19，原料为(E)-5-(4-甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧基甲氧基喹啉(E-4f)。黄色固体，产率: 88%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

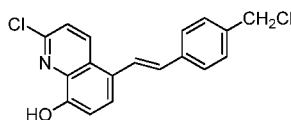
实施例 25: (E)- 5-【4-(4-羟基)联苯乙烯基】-8-羟基喹啉的合成 (7)



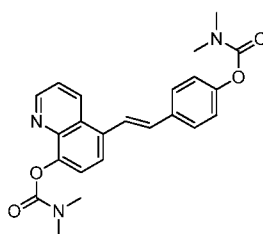
具体实施步骤同实施例 19，原料为(E)- 5-【4-(4-甲氧甲氧基)联苯乙烯基】-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4g)。黄色固体，产率 86%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.87(m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

实施例 26: (E)-2-甲基-5-(4-羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (8)


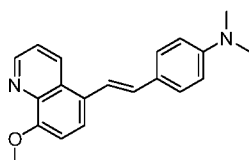
具体实施步骤同实施例 19, 原料为(E)-2-甲基-5-(4-甲氧甲氧基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4h)。黄色固体, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)。

实施例 27: (E)-2-氯-5-(4-氯甲基苯乙烯基)-8-羟基喹啉的合成 (9)


具体实施步骤同实施例 19, 原料为(E)-2-氯-5-(4-氯甲基苯乙烯基)-8-甲氧甲氧基喹啉(E-4i)。黄色固体, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)。

实施例 28: (E)-5-[4-(N,N-二甲氨基甲酰氧基)苯乙烯基]-8-(N,N-二甲氨基甲酰氧基)喹啉的合成 (10)


向 25 mL 的圆底瓶中加入 0.1053 g (0.4 mmol) (E)-5-(4-羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉 (2), 0.2763 g (2 mmol) 碳酸钾, 0.1722 g (1.6 mmol) N,N-二甲氨基甲酰氯及 8mL 乙腈, 室温下搅拌反应 6h, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析分离, 得白色固体, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 21.7, 12.3 Hz, 4H), 3.13 (m, 12H)。

实施例 29: (E)-5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-甲氧基喹啉的合成 (11)


向 25 mL 的圆底瓶中加入 0.1163 g (0.4 mmol) (E)- 5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-羟基喹啉 (4), 0.2763 g (2 mmol) 碳酸钾, 0.0861g (0.8 mmol) N,N-二甲氨基甲酰氯及 8mL 乙腈, 室温下搅拌反应 6h, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析分离, 得白色固体, 产率 85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.02 (s, 6H)。

实施例 30: 苯乙烯基喹啉衍生物对 β 淀粉样蛋白 1-42 ($A\beta_{1-42}$) 聚集的抑制活性测试

本发明采用硫磺素 T 结合实验考察衍生物对 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制活性。具体操作步骤见参考文献 *Curr. Med. Chem.* 2000, 3, 303-339。

实验结果如表 1 所示, 结果表明苯乙烯基喹啉衍生物对 $A\beta_{1-42}$ 聚集有一定的抑制作用。

表 1 化合物对 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制作用

化合物	20 μ M 对 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率(%)	化合物	20 μ M 对 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率(%)
1	15.2	7	75.2
2	70.6	8	49.5
3	68.5	9	42.5
4	52.8	10	2.5
5	57.7	11	18.2
6	32.5	姜黄素	54.9

实施例 31: 苯乙烯基喹啉衍生物对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚活性测试

本发明采用硫磺素 T 结合实验考察衍生物对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚活性, 具体操作步骤如下:

取 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液, 37 $^{\circ}$ C 孵育 24h 后加化合物混匀, 37 $^{\circ}$ C 孵育 24h。阴性对照为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液与磷酸盐缓冲溶液稀释共同孵育; 将孵育液转移至黑色 96 孔培养板中, 加入 5 μ M 的硫磺素 T 溶液, 置暗处反应 5min, 测量荧光吸收值, 其中激发波长为 450 nm, 吸收波长为 485 nm。以阴性对照中 $A\beta_{1-42}$ 与硫磺素 T 结合后的荧光强度为对照, 观察药物对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚作用的影响。

实验结果如表 2 所示, 结果表明苯乙烯基喹啉衍生物对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集有一定的解聚作用。

表 2 化合物对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚作用

化合物	20 μ M 对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚率(%)	化合物	20 μ M 对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的解聚率(%)
1	18.2	5	61.7
2	69.2	6	31.3
3	71.1	7	75.1

4	65.4	8	51.7
---	------	---	------

$$\text{解聚率(\%)} = \left(1 - \frac{F_c - F_b}{F_k - F_b} \right) \times 100$$

F_c :加药孔的荧光值, F_b : 空白孔(只加磷酸缓冲盐)的荧光值, F_k : 不加药孔的荧光值。

实施例 32: 苯乙烯基喹啉衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制活性测试

本发明采用硫磺素 T 结合实验考察衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制活性,具体操作步骤如下:

取 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液,加 $CuSO_4$ 溶液混匀及化合物混匀 $37^\circ C$ 孵育 24h。阴性对照一为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液与 hepes 缓冲溶液稀释共同孵育; 阴性对照二为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液, $CuSO_4$ 溶液与 hepes 缓冲溶液稀释共同孵育; 阳性对照为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液 $CuSO_4$ 溶液与 CQ 共同孵育。24h 后,将孵育液转移至黑色 96 孔培养板中,加入 $5\mu M$ 的硫磺素 T 溶液,置暗处反应 5min,测量荧光吸收值,其中激发波长为 450 nm,吸收波长为 485 nm。以阴性对照二中 $A\beta_{1-42}$ 与硫磺素 T 结合后的荧光强度为对照,观察药物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的影响。

实验结果如表 3 所示,结果表明苯乙烯基喹啉衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集有一定的抑制作用,这一实验可说明苯乙烯基喹啉衍生物式 I 作为金属螯合剂的活性。

表 3 化合物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制作用

化合物	50 μM 对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率(%)	化合物	50 μM 对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率(%)
1	39.3	5	79.4
2	80.4	7	85.7
3	83.4	8	48.2
4	76.4	CQ	66.7

实施例 33: 苯乙烯基喹啉衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的解聚活性测试

本发明采用硫磺素 T 结合实验考察衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的解聚活性,具体操作步骤如下:

取 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液,加 $CuSO_4$ 溶液混匀, $37^\circ C$ 孵育 24h 后加化合物混匀, $37^\circ C$ 孵育 24h。阴性对照为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液, $CuSO_4$ 溶液与 hepes 缓冲溶液稀释共同孵育; 阳性对照为 $A\beta_{1-42}$ 蛋白溶液, $CuSO_4$ 溶液与 CQ 共同孵育。48h 后,将孵育液转移至黑色 96 孔培养板中,加入 $5\mu M$ 的硫磺素 T 溶液,置暗处反应 5min,测量荧光吸收值,其中激发波长为 450 nm,吸收波长为 485 nm。以阴性对照一中 $A\beta_{1-42}$ 与硫磺素 T 结合后的荧光强度为对照,观察药物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的解聚作用的影响。

实验结果如表 4 所示,结果表明苯乙烯基喹啉衍生物对金属诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集有一定的解聚作用。

表 4 化合物对金属诱导的 A β ₁₋₄₂ 聚集的解聚作用

化合物	50 μ M 对金属诱导的 A β ₁₋₄₂ 聚集的解聚率(%)	化合物	50 μ M 对金属诱导的 A β ₁₋₄₂ 聚集的解聚率(%)
2	80.8	7	88.4
3	85.6	8	53.5
4	75.6	CQ	56.9
6	76.3		

实施例 34: 苯乙烯基喹啉衍生物的抗氧化活性测试

本发明采用抗氧化能力指数测试法 (ORAC-FL 法) 考查衍生物的抗氧化能力活性。具体操作步骤见参考文献 *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 4619-4626 及 *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 4252-4261

ORAC 值以每 μ M 化合物相当于多少 μ M Trolox。

实验结果如表 5 所示, 结果表明苯乙烯基喹啉衍生物的体外抗氧化活性是维生素 E 类似物 Trolox 的 1.6-2.9 倍。

表 5 化合物的 ORAC 值

化合物	ORAC	化合物	ORAC
1	1.2	7	1.9
2	2.1	8	1.8
3	2.5	9	0.8
4	1.9	10	1.2
5	2.9	8-羟基喹啉	2.4
6	1.4		

实施例 35: 苯乙烯基喹啉衍生物清除细胞内活性氧 ROS 能力的测定 (*Bioorg. Med. Chem.* 2011, 5596-5604)

本发明采用 DCFH-DA 荧光探针法考查衍生物清除细胞内活性氧 ROS 的能力。所采用的细胞是神经细胞株 SH-SY5Y, 具体操作步骤如下:

细胞接种于 96 孔细胞培养板培养过夜, 加入待测样品, 培养 24 h。去除培养基, 加 DCFH-DA, 避光培养 0.5 h。去除 DCFH-DA, 加入 t-BuOOH, 避光培养 0.5 h。测量荧光吸收值, 其中激发波长为 485 nm, 吸收波长为 535 nm。

根据公式计算 t-BuOOH 诱导神经细胞 SH-SY5Y 产生的 ROS 的百分比:

$$\text{ROS}(\%) = \frac{F_{\text{comp.}} - F_{\text{blank}}}{F_{\text{control}} - F_{\text{blank}}} \times 100$$

$F_{\text{comp.}}$: 加不同或不同浓度化合物处理组的荧光吸收, F_{blank} : 空白组的荧光吸收, F_{control} :

对照组的荧光吸收。

实验结果如表 6 所示，结果表明苯乙烯基喹啉衍生物能较好的抑制 t-BuOOH 诱导的神经细胞（SH-SY5Y） ROS 的产生。

表 6 苯乙烯基喹啉衍生物抑制 t-BuOOH 诱导的神经细胞（SH-SY5Y） ROS 的产生

化合物（1μM）	ROS（%）	化合物（1μM）	ROS（%）
1	79.6	5	28.2
2	35.1	7	23.5
3	93.2	8	31.6
4	39.4	8-羟基喹啉	101

实施例 36： 苯乙烯基喹啉衍生物通过血脑屏障能力的测定

取 4μl 2%（PBL）溶液加于 MAIPs4550 的 96 孔板的疏水膜上，定量吸取 200 μl 待测样品液(100μg/ml)加入到 96 孔板中的膜上方作为给药池，膜另一侧加入 300μl 缓冲盐(pH 7.4 PBS: 乙醇=70:30)为接受池，注意保持接受液与膜的充分接触；室温静止 10h 后，小心移除给药池，用 UV 光谱仪测试接受池内化合物吸光度值（250-500nm）；吸取 200μl 待测样品液与 300μl 缓冲盐(pH 7.4 PBS: 乙醇=70:30)充分混匀，作为理论平衡溶液，测试其吸光度值(250-500nm)，需要用 acceptor 板测试；
根据公式计算 P_e 值：

$$P_e = - \left(\frac{V_d \times V_a}{(V_d + V_a) A \times t} \right) \times \ln \left(1 - \frac{[drug]_{acceptor}}{[drug]_{equilibrium}} \right)$$

V_d ：给药池体积， V_a ：接受池体积， A ：疏水膜表面积， t ：作用时间， $[drug]_{acceptor}$ ：接收池中化合物吸光度， $[drug]_{equilibrium}$ ：理论上接收池中化合物吸光度。

实验结果如表 7 所示，结果表明苯乙烯基喹啉衍生物能透过血脑屏障或处于不确定状态，具有成药的可能性。

表 7 化合物 P_e 值

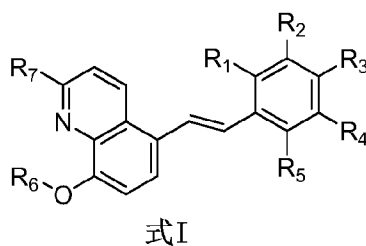
compounds	Permeability($P_e \cdot 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$)	compounds	Permeability($P_e \cdot 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$)
2	14.7±1.4(CNS+)	7	13.3±13(CNS+/-)
3	4.8±0.4 (CNS+)	8	16.8±2.3(CNS+)
4	3.5±0.3(CNS+/-)	9	12.3±1.1 (CNS+)
5	3.3±0.3(CNS+/-)		

CNS+：能通过血脑屏障

CNS+/-：不确定

权 利 要 求

1. 游离形式、盐形式或溶剂化物形式的下列式 I 所示的苯乙烯基喹啉衍生物:



式 I 中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 彼此独立的为 H、OH、 C_1 - C_4 的烷基、一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C_1 - C_4 的烷氧基取代的 C_1 - C_4 的烷基、 C_1 - C_4 的烷氧基、卤素、苯基、一个或多个卤原子或一个或多个羟基或一个或多个 C_1 - C_4 的烷氧基取代的苯基、或 NR_8R_9 ；其中 R_8 、 R_9 彼此独立的为 H、 C_1 - C_4 的烷基、一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C_1 - C_4 的烷氧基取代的 C_1 - C_4 的烷基；

式 I 中的 R_6 选自 H、 C_1 - C_4 的烷基、 $CONR_{10}R_{11}$ ；其中 R_{10} 、 R_{11} 彼此独立的为 H、 C_1 - C_4 的烷基；

式 I 中的 R_7 选自 H、 C_1 - C_4 的烷基、被一个或多个卤原子或一个或多个羟基或 C_1 - C_4 的烷氧基取代的 C_1 - C_4 的烷基、卤素；

限制条件是:

- a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 不同时为 H；
- b) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 同时为 H 时， R_1 、 R_5 不或不同时为 F。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其为选自下述的化合物:

- (E)- 5-(4-氟苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-(4-羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-(3,5-二羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-(4-二乙胺基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-(4-甲氧基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 5-[4-(4-羟基)联苯乙烯基]-8-羟基喹啉，
- (E)- 2-氯-5-(4-氯甲基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)- 2-甲基-5-(4-羟基苯乙烯基)-8-羟基喹啉，
- (E)-5-[4-(N,N-二甲氨基甲酰氧基)苯乙烯基]-8-(N,N-二甲氨基甲酰氧基)喹啉，或
- (E)- 5-(4-二甲氨基苯乙烯基)-8-甲氧基喹啉。

3. 权利要求 1 所述的盐形式式 I 化合物，其特征在于所示盐形式为以下之一：盐酸、氢溴酸、氢碘酸，硝酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、对氯苯乙酸、二苯基乙酸、1-羟基萘-2-甲酸、3-羟基萘-2-甲酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或、苹果酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸或苯磺酸。
4. 权利要求 1 所述的化合物在制备治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病药物中的应用。
5. 一种用于治疗、改善和/或预防阿尔茨海默病的药物组合物，其包含权利要求 1 所述化合物，选择性地还包含药学上可接受的辅助剂。
6. 权利要求 5 所述的组合物，选择性的还包含乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗氧化剂、抗炎剂或神经保护剂。
7. 权利要求 5 所述的药物，其特征是该药物组合物为注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、悬浮剂或乳剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/071090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/26 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61K 31/47 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 215/-; A61K 31/-; A61P 25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNTXT, CNABS, STN: (reg, cap) phenyl?, styryl, quinolin?, ethenyl, alzheimer?, treat?, ibhibit?, ethen?, dementia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004007461 A1 (PRANA BIOTECHNOLOGY LTD et al.) 22 January 2004 (22.01.2004) claim 1, 19-27, description, pages 9 and 10, page 80, table IIa	1-7
A	WO 2005058834 A2 (WYETH CORP et al.) 30 June 2005 (30.06.2005) the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 April 2014 (10.04.2014)	Date of mailing of the international search report 25 April 2014 (25.04.2014)
---	--

Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer TIAN, Dingding Telephone No. (86-10) 62086303
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/071090

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2004007461 A1	22.01.2004	ES 2332715 T3	11.02.2010
		AU 2002950217 D0	12.09.2002
		HK 1072940 A1	16.04.2010
		JP 2006504646 A	09.02.2006
		RU 2348618 C2	10.03.2009
		US 7619091 B2	17.11.2009
		AU 2003243836 B2	18.06.2009
		CA 2493536 A1	22.01.2004
		KR 20050036954 A	20.04.2005
		JP 4694834 B2	08.06.2011
		EP 1539700 A1	15.06.2005
		IL 166298 D0	15.01.2006
		DK 1539700 T3	04.01.2010
		US 2006089380 A1	27.04.2006
		AT 440603 T	15.09.2009
		CN 1681791 B	27.03.2013
		KR 101149323 B1	30.05.2012
		BR 0312934 A	21.06.2005
		CN 1681791 A	12.10.2005
		EP 1539700 A4	28.06.2006
		US 2008161353 A1	03.07.2008
		IL 166298 A	24.03.2013
		RU 2005100842 A	20.11.2005
		JP 2010280737 A	16.12.2010
		ZA 200501253 A	29.11.2006
		NZ 537677 A	26.10.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/071090

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2005058834 A2	30.06.2005	CA 2493536 C	06.09.2011
		MXPA 05000708 A	16.08.2005
		EP 1539700 B1	26.08.2009
		AU 2003243836 A1	02.02.2004
		DE 60329001 D1	08.10.2009
		BRPI 0417543 A	27.03.2007
		US 2005131014 A1	16.06.2005
		JP 2007516258 A	21.06.2007
		RU 2006124843 A	20.01.2008
		ECSP 066635 A	25.10.2006
		PA 8619901 A1	25.11.2005
		EP 1692111 A2	23.08.2006
		CR 8410 A	04.10.2006
		WO 2005058834 A3	17.11.2005
		AR 047329 A1	18.01.2006
		CA 2547518 A1	30.06.2005
		EP 2284157 A1	16.02.2011
		PE 06762005 A1	02.11.2005
		KR 20070001922 A	04.01.2007
		US 7576215 B2	18.08.2009
		NO 20062561 A	08.09.2006
		IL 175892 D0	05.10.2006
		SV 2005001973 A	04.11.2005
		AU2004298486A1	30.06.2005

A. 主题的分类		
C07D 215/26(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D215/-; A61K31/-; A61P25/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
VEN, CNTXT, CNABS, STN (reg, cap) 苯基, 苯乙烯基, 喹啉, 阿尔茨海默症, 治疗, 抑制剂. 痴呆, phenyl?, quinolin?, ethenyl, alzheimer?, treat?, inhibit?, ethen?,		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2004007461A1 (PRANA BIOTECHNOLOGY LTD等) 2004年 1月 22日 (2004 - 01 - 22) 权利要求1, 19-27, 说明书第9-10页, 第80页表格IIa	1-7
A	WO 2005058834A2 (WYETH CORP等) 2005年 6月 30日 (2005 - 06 - 30) 全文	1-7
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2014年 4月 10日		2014年 4月 25日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		田丁丁
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086303

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/071090

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2004007461A1	2004年 1月 22日	ES 2332715T3	2010年 2月 11日
		AU 2002950217D0	2002年 9月 12日
		HK 1072940A1	2010年 4月 16日
		JP 2006504646A	2006年 2月 09日
		RU 2348618C2	2009年 3月 10日
		US 7619091B2	2009年 11月 17日
		AU 2003243836B2	2009年 6月 18日
		CA 2493536A1	2004年 1月 22日
		KR 20050036954A	2005年 4月 20日
		JP 4694834B2	2011年 6月 08日
		EP 1539700A1	2005年 6月 15日
		IL 166298D0	2006年 1月 15日
		DK 1539700T3	2010年 1月 04日
		US 2006089380A1	2006年 4月 27日
		AT 440603T	2009年 9月 15日
		CN 1681791B	2013年 3月 27日
		KR 101149323B1	2012年 5月 30日
		BR 0312934A	2005年 6月 21日
		CN 1681791A	2005年 10月 12日
		EP 1539700A4	2006年 6月 28日
		US 2008161353A1	2008年 7月 03日
		IL 166298A	2013年 3月 24日
		RU 2005100842A	2005年 11月 20日
		JP 2010280737A	2010年 12月 16日
		ZA 200501253A	2006年 11月 29日
		NZ 537677A	2007年 10月 26日
		CA 2493536C	2011年 9月 06日
		MX PA05000708A	2005年 8月 16日
		EP 1539700B1	2009年 8月 26日
		AU 2003243836A1	2004年 2月 02日
		DE 60329001D1	2009年 10月 08日
WO 2005058834A2	2005年 6月 30日	BR PI0417543A	2007年 3月 27日
		US 2005131014A1	2005年 6月 16日
		JP 2007516258A	2007年 6月 21日
		RU 2006124843A	2008年 1月 20日
		EC SP066635A	2006年 10月 25日
		PA 8619901A1	2005年 11月 25日
		EP 1692111A2	2006年 8月 23日
		CR 8410A	2006年 10月 04日
		WO 2005058834A3	2005年 11月 17日
		AR 047329A1	2006年 1月 18日
		CA 2547518A1	2005年 6月 30日
		EP 2284157A1	2011年 2月 16日
		PE 06762005A1	2005年 11月 02日
		KR 20070001922A	2007年 1月 04日
		US 7576215B2	2009年 8月 18日
		NO 20062561A	2006年 9月 08日
		IL 175892D0	2006年 10月 05日
		SV 2005001973A	2005年 11月 04日
		AU 2004298486A1	2005年 6月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)