·综述·

抗阿尔茨海默病小分子药物的设计与合成研究进展

何　敏[1,2],刘少静[1,2],秦　蓓[1,2]
(1 西安医学院药学院,西安 710021; 2 西安医学院药物研究所,西安 710021)

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)作为具有不同相互关联和限制性病理途径的多因素综合征,是老龄人口中发病率最高的疾病之一。多靶向配体(multitarget-directed ligands,MTDLs)的发现和发展为神经退行性疾病,特别是AD的药物治疗开辟了一个很有前景的创新治疗方案。MTDLs合并2个或多个药效团于单个药物小分子中,较抗AD单一药效团分子更能起到改善药动学参数、减轻不良反应等效果。本文归纳总结了近年来多靶点抗AD小分子新型候选药物的创新设计与合成研究进展,为开发优效的抗AD药物分子提供理论依据。

[关键词] 阿尔茨海默病;多靶向配体;小分子;合成
[中图分类号] R994.1　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)17-1584-08

Advances in the design and synthesis of multi-target small molecules against Alzheimer's disease

HE Min[1,2], LIU Shao-jing[1,2], QIN Bei[1,2]
(1 *Department of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an* 710021, *China*; 2 *Institute of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an* 710021, *China*)

[**Abstract**] Alzheimer's disease (AD), as a multifactorial syndrome with several interconnected and deregulated pathological pathways, is one of the diseases with the highest incidence among the elderly population. The discovery and development of multitarget-directed ligands (MTDLs) have opened up a promising innovative drug therapy for neurodegenerative diseases, in particular for AD. Two or more pharmacophores are incorporated into a single drug small molecule of MTDLs, leading to a better pharmacokinetic profile and alleviated side effects. MTDLs are more helpful to treat AD than a single pharmacophore molecule. The innovative design and synthesis study of novel-type multi-targeted small-molecule anti-AD candidate drugs in recent years are summarized in this paper, providing theoretical basis for the development of effective anti-AD molecules.

[**Key words**] Alzheimer's disease; multitarget-directed ligands; small molecules; synthesis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是大脑半球的记忆、语言和推理等处于受损状态而产生的一种神经退行性疾病,1906年由德国神经病理学家Alois Alzheimer首次发现,并以其名字命名。近年来AD患病率逐年上升,并呈年轻化趋势,预计到2050年,全球将有超过1.3亿人患有AD。因为缺乏非常有效的防治方法,其已成为继心脏病、癌症和中风之后人类的第4位死因[1-2]。基于目前还没有一种有效的药物应用于临床阻止AD发病的进程进而治疗AD,迫切需要寻找一种能有效治疗AD的药物。

AD的发病机制跟诸多因素有关,除了遗传因素、基因突变、后天创伤、免疫疾病的因素外,β淀粉

[基金项目] 陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF03-05);西安市科技计划项目(2020KJRC0135);西安市未央区科技计划项目(201930);西安医学院药学省级重点学科建设项目(2016YXXK09);西安医学院校级重点药学学科(西医发[2019]96号)
[作者简介] 何敏,女,博士,讲师,主要从事活性小分子合成及性能评价。E-mail: hemlzu2010@163.com。
[通讯作者] 秦蓓,女,教授,主要从事生物医药材料合成与活性评价研究。联系电话:(029)86177536,E-mail:qinbei0526@163.com。

样蛋白(Aβ)沉积形成老年斑、tau 蛋白聚集出现神经纤维缠结、低水平的乙酰胆碱、神经元细胞凋亡、神经炎症或氧化应激等因素被认为在 AD 的病理生理中起着非常重要的作用[3-4]。

传统治疗 AD 的药物由于作用机制单一和靶点单一,只能缓解症状,不能完全抑制、减轻或逆转 AD 的神经退行性病变进程,治疗效果不理想,这在一定程度上与 AD 病理的多因素、复杂性有关。传统的"单分子、单靶点"模式的缺陷性使得越来越多的抗 AD 药物小分子研究都努力集中在基于多靶向配体(multitarget-directed ligands,MTDLs)分子设计策略,即单分子-多靶点模式,通过设计不同的配体,调节不同的关键基团去击中不同的生物靶点,发展新颖抗 AD 生理活性药物分子[5]。

1 基于抗 AD 药物分子

他克林(tacrine)、多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galanthamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)和美金刚(menantine)是目前美国 FDA 批准用于治疗 AD 的药物(如图 1 所示),其中除了美金刚属于 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗药外,其余 4 种均属于乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)。虽然这些药物能在一定程度上改善早期 AD 患者的病情,但对中、重度患者疗效较差。基于这些药物对 AD 症状的缓解,多靶点抗 AD 的药物设计策略一般以上述几种抗 AD 药物为基础,多采用酰胺键、氨基取代、苯环官能团及位置不同取代等化学方法进行药效团拼合[6]。

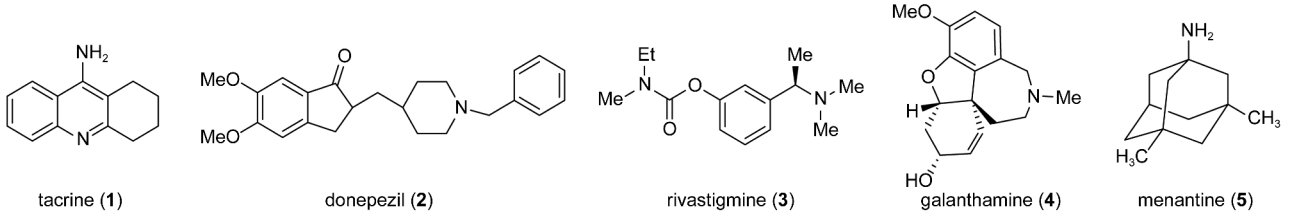


图 1 药物抗 AD 药物分子结构

1.1 基于他克林的结构改造 他克林作为一种 AChEI,可抑制 AD 患者脑中分泌的微管蛋白和微管结合蛋白的磷酸化,但其肝毒性较大,所以研究者们对他克林的结构改造目的一方面需要增强其抗 AD 活性,另一方面还要降低其毒性(如图 2 所示)。

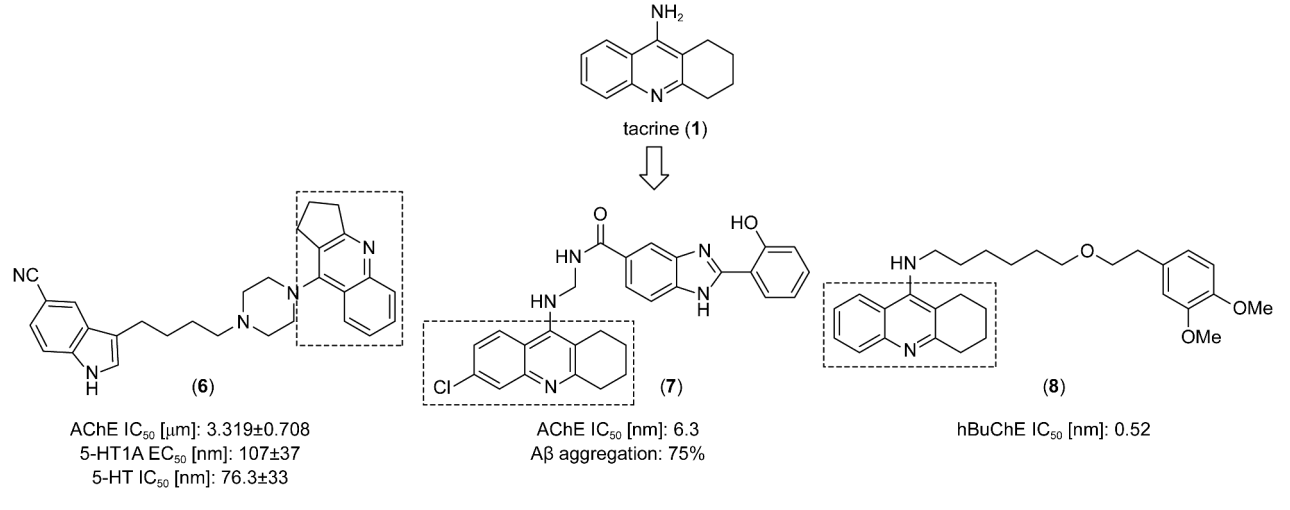


图 2 基于他克林结构改造的活性分子

2017 年,Li 等[7]以新型抗抑郁药维拉唑酮和他克林为定向配体设计并合成了 30 个多靶点抗 AD 杂化分子。其中,化合物 **6** 表现出了良好的 AChE 抑制活性,IC_{50}为(3.319 ± 0.708) μmol·L^{-1},可作为 5-HT_{1A}受体激动剂[EC_{50} = (107 ± 37) nm]和 5-HT 再摄取抑制剂为[IC_{50} = (76.3 ± 33) nmol·L^{-1}],并具有肝毒耐受性、中度 hERG 抑制活性及血脑屏障渗透性。体内实验证明,口服 30 mg·kg^{-1}的 **6**·HCl 可明

显改善失忆症小鼠的认知功能,缓解抑郁症状。

2018 年,Santos 等[8]设计合成了他克林-羟基苯并咪唑类杂化分子,研究表明该类化合物普遍具有较高的自诱导和 Cu^{2+} 诱导的 Aβ 聚集抑制活性(高达 75%),抑制 Aβ 和 Fe/AsCH(－)诱导的神经毒性,并具有良好的自由基清除活性和金属螯合能力。其中化合物 **7** 与单药他克林相比显示出了更强的 AChE 抑制活性(IC_{50} = 6.3 nmol·L^{-1})。

2019 年,Fernández-Bolaños 等[9]通过改变连接体链系长度及芳环取代基,设计了一系列他克林-酚醛杂二聚体。研究表明含醚系的二甲氧基衍生物 **8** 具有很好的 hBuChE 抑制活性,IC_{50}值为 0.52 nmol·L^{-1},是他克林的 85 倍,选择性指数为 323,且在亚纳摩尔范围能够有效且选择性抑制 Aβ 的自聚集,5 μmol·L^{-1}无神经细胞毒性。大鼠体内实验表明化合物 **8** 具有神经保护作用、低肝毒性及良好的稳定性。

1.2　基于多奈哌齐的结构改造　多奈哌齐是一种可逆性 AChEI,其活性较他克林强,且选择性高、无肝毒性,是继他克林之后的轻、中度 AD 患者的首选治疗药物。但其服用过程中会出现一些不良反应,如恶心、呕吐、腹泻、乏力、肌肉痉挛等。

2017 年,Wei 等[10]通过对多奈哌齐与姜黄素拼合,得到了一系列新型多靶点抗 AD 配体复合物。其中化合物 **10** 表现出较强的 AChE 抑制活性(IC_{50} = 187 nmol·L^{-1})及 BuChE/AChE 选择性(66.3),20 μmol·L^{-1}的 **10** 能抑制 45.3% 的 $A\beta_{1-42}$自聚集,且具有显著的抗氧化活性、Cu^{2+} 金属螯合性及血脑屏障通透性。

2017 年,Deng 等[11]设计、合成了一系列异黄酮类曼尼希碱衍生物,活性评价显示大多数衍生物均能选择性抑制 AChE 和 MAO-B,具有良好的多功能性。其中化合物 **11** 在各方面均表现出良好的性能,包括 AChE 和 MAO-B 抑制活性[IC_{50} 分别为(2.49 ± 0.08) nmol·L^{-1},(1.74 ± 0.058 1) μmol·L^{-1}],自诱导及 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$聚集抑制活性、抗氧化、金属螯合和高血脑屏障通透性。

2019 年,Ma 等[12]设计并合成了一系列脱氧鸭嘴花碱酮-多奈哌齐杂合物,并证实了大部分化合物具有很强的 hAChE,BACE1,$A\beta_{1-42}$聚集抑制活性。尤其是化合物 **12**,**13**,**14** 和 **15**,对 hAChE(IC_{50}分别为 56.14,5.91,3.29,8.65 nmol·L^{-1}),BACE1(IC_{50}分别为 0.834, 0.167, 0.129 和 0.085 μmol·L^{-1})和 $A\beta_{1-42}$聚集(IC_{50}分别为 13.26, 19.43, 9.26, 5.41 μmol·L^{-1})均有较好的抑制作用。且化合物 **12** 和 **14** 对 $A\beta_{1-42}$诱导的 SH-SY5Y 细胞表现出极低的细胞毒性和显著的神经保护作用。

Donecopride(**9**)作为首个同时具有 AChE 抑制活性和 5-HT_4 受体激动剂的多靶点配体,2019 年,Rochais 等[13]基于 donecopride 设计合成了 13 个新型吲哚类衍生物,部分衍生物表现出纳米级 hAChE 抑制作用与 σ-$_1$R 和 5-HT_4R 的亲和性,尤其是化合物 **16**。此外,体内试验证实化合物 **16** 对地佐环平诱导的记忆损伤小鼠具有神经保护作用,作者提出这和 **16** 体外潜在的 σ-$_1$R 亲和力有关,见图 3。

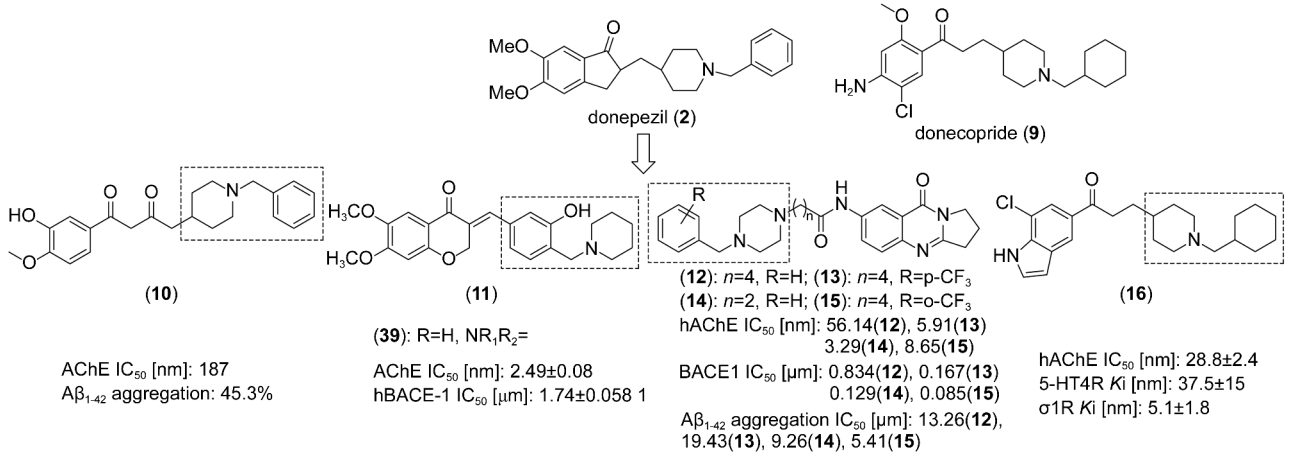


图 3　基于多奈哌齐结构改造的活性分子

1.3　基于美金刚和加兰他敏的结构改造　美金刚(memantine)是一种 NMDA 受体拮抗剂,可以抑制兴奋性氨基酸的神经毒性而不干扰学习、记忆所需的短暂谷氨酸生理性释放。

2017 年,Sun 等[14]设计并合成了一系列具有神经保护和血管舒张活性双功能化合物美金刚胺硝酸盐衍生物。这些化合物结合了美金刚胺骨架和硝酸盐结构,从而在中枢神经系统抑制 NMDAR 受体,释放一氧化氮(NO),具有体外良好的抗谷氨酸损伤神经元保护作用。在进一步的研究中发现,化合物 **17** 通过抑制 Ca^{2+} 内流,减少自由基,能显著保护和维持皮质神经元线粒体膜电位,具有良好的神经保护作用。

加兰他敏(galanthamine)是 ChE 的一种竞争性可逆抑制剂,同时能够调节神经元烟碱型受体的活性。但有研究表明,加兰他敏的治疗效果有限,对 AD 患者各项心理测试指标并非都有提高。

Cavalli 等[15]利用长度和化学结构不同的间隔基,连接加兰他明和美金刚,设计合成了 16 个多靶点配体衍生物,这些分子被证实可作为 AChEI(最高 IC_{50} 值为 0.52 nmol·L^{-1})和 NMDAR 结合剂(微摩尔级别)。其中化合物 **18** 对 NMDAR 亲和性的 K_i 值为 2.32 μmol·L^{-1},AChE 抑制活性 IC_{50} 为 695.9 nmol·L^{-1},同时化合物 **19** 是最有效的 NR2B 的黏结剂(K_i = 2.9 μmol·L^{-1})。值得指出的是,这些分子是首次报道具有 AChE/NR2B 双重特性的衍生物,见图 4。

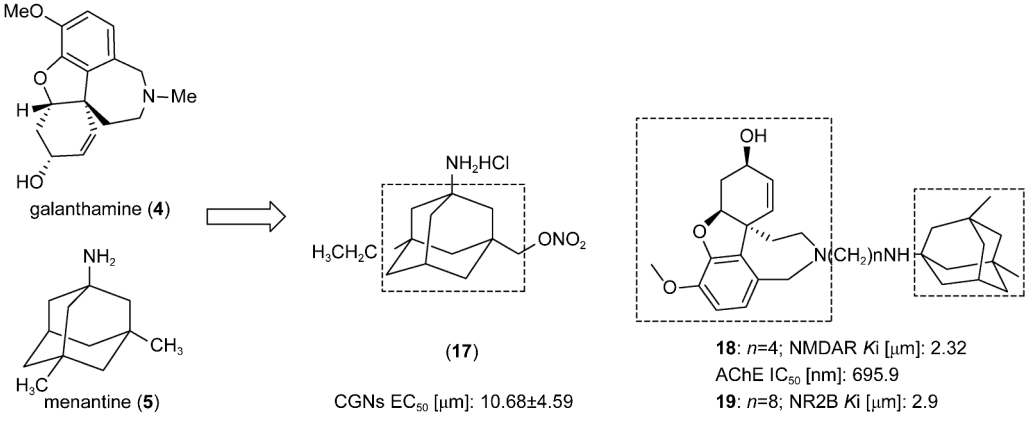


图 4 基于美金刚和加兰他敏结构改造的活性分子

1.4 基于卡巴拉汀的结构改造 卡巴拉汀(rivastigmine)的结构与乙酰胆碱相似,因此可与乙酰胆碱竞争结合 AChE。研究表明卡巴拉汀对 BuChE 认知功能改善的相关程度高于 AChE,所以,目前对卡巴拉汀的结构改造,一方面增强其 AChEI 活性,另一方面也希望能够发现具有专一活性的 BuChEI,以拓展 AD 治疗药物的研发方向。

Sheng 等[16]结合卡巴拉汀和姜黄素的活性位点,设计、合成了一系列 2-甲氧基苯基氨基甲酸酯类化合物,它们大多数都具有亚微摩尔 IC_{50} 值的 AChE 和 BuChE 抑制活性。其中化合物 **20** 对 AChE 的抑制作用最强,IC_{50} 值为 0.097 μmol·L^{-1},约为卡巴拉汀的 20 倍。此外,化合物 **20** 的水解产物 **21** 显示了良好的体外 $ABTS^{\cdot+}$ 清除能力和 Cu^{2+} 螯合作用。

2015 年,Deng 等[17]设计、合成了一系列黄芩苷氨基甲酸酯类化合物,其中化合物 **22** 对 AChE 和 BuChE 表现出双重抑制作用,IC_{50} 值分别为 0.57 和 22.6 μmol·L^{-1},且其具有较好抗氧化活性(trolox 的 1.3 倍)、活性金属选择螯合性及血脑屏障渗透性,并对认知功能障碍小鼠有明显的神经保护作用,见图 5。

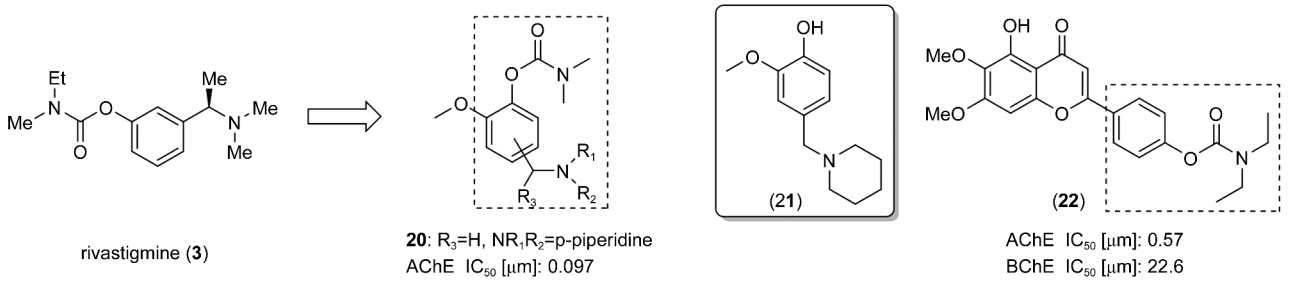


图 5 基于卡巴拉汀结构改造的活性分子

2 基于活性基团

研究表明,氯碘喹啉(clioquinol, CQ,见图 6)能够抑制 Cu^{2+} 诱导的 Aβ 聚集[18-19],具有提高认知功能的作用。2017 年,Kong 等[20]以氯喹啉为活性基团,设计、合成了一系列水杨酸二胺类衍生物,其中最佳化合物 **24** 对 $A\beta_{1-42}$ 自诱导聚集[(91.3 ± 2.1)%, 25 μmol·L^{-1}]及 hMAO-B [IC_{50} 为(1.73 ± 0.39) μmol·L^{-1}]具有良好的抑制作用,且具有抗氧化、金属螯合、血脑屏障渗透能力。此外,化合物 **24** 对 ROS 生成、H_2O_2 诱导的细胞凋亡、6-OHDA 诱导的细胞损伤具有神经保护作用和显著的体外抗炎活性。2018 年,Yang 等[21]又设计合成了一系列多靶点 8-羟基喹啉衍生物,体外研究表明,大部分化合物具有抑制自诱导 $A\beta_{1-42}$ 聚集和抗氧化活性,尤其是化合物 **25**,其自诱导的 Aβ 聚集 IC_{50} 值为 5.64 μmol·L^{-1},氧自由基吸收能力相当于 Trolox 的 2.63 倍。此外,化合物 **25** 可作为活性金属螯合剂,抑制 Cu^{2+}/Zn^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集,具有良好的体外血脑屏障渗透性,且在体内剂量高达 2 000 mg·kg^{-1} 时对小鼠没有任何急性毒性。

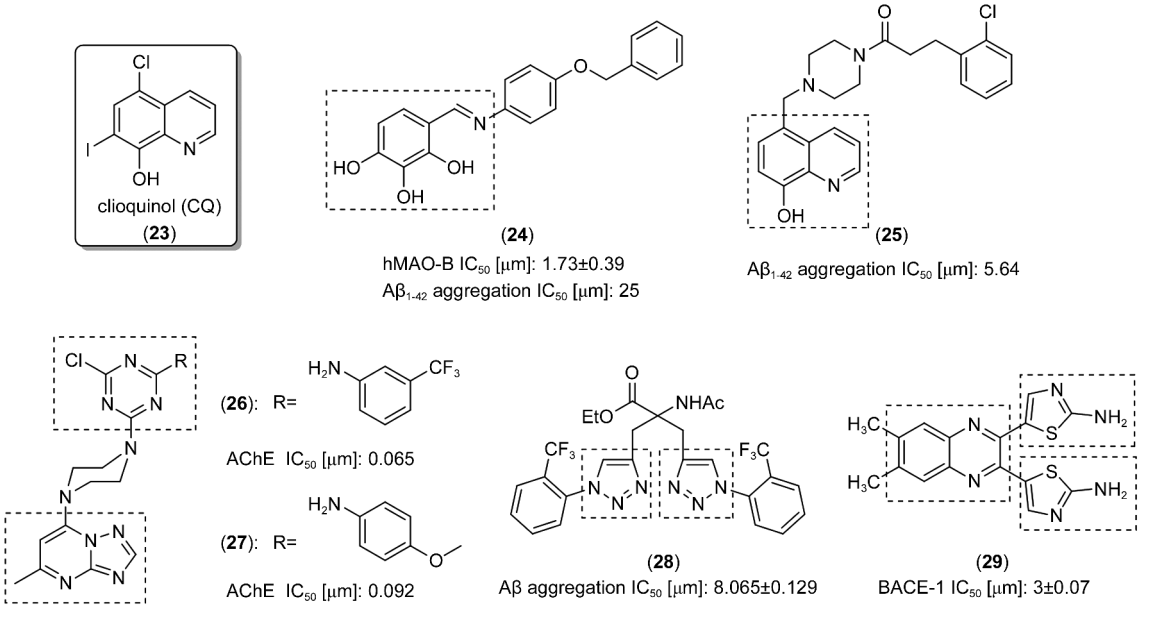


图 6 基于活性基团结构改造的活性分子

1,3,5-三嗪化合物具有抗病毒、抗真菌、抗疟疾、抗菌及抗癌活性[22-25]。2017 年,Jayaram 等[26]设计、合成了 17 个三嗪-三唑嘧啶衍生物,其中二取代的三嗪-三唑嘧啶衍生物对 AChE 的抑制活性普遍优于相应的三取代三嗪-三唑嘧啶衍生物。合成的二取代的三嗪-三唑嘧啶类化合物 **26** 和 **27** 表现出良好的 AChE 抑制作用(IC_{50} 值分别为 0.065 和 0.092 μmol·L^{-1})。值得提出的是,化合物 **26** 和 **27** 对 AChE 的抑制选择性较 BuChE 高约 28 倍。动力分析和分子模拟研究表明,化合物 **26** 和 **27** 同时靶向 AChE 催化活性位点和周围阴离子位点,有效地抑制了 Aβ 的自聚集,且均具有潜在的抗氧化性(分别为 trolox 的 2.15 和 2.91 倍)和低毒性。

2019 年,Goyal 等[27]设计、合成了一系列三唑类多靶点抗 AD 定向配体化合物,在这些化合物中,苯环上有邻三氟甲基的化合物 **28** 显示最有效的 $A\beta_{42}$ 聚集抑制活性[96.89% 抑制率,IC_{50} 为(8.065 ± 0.129) μmol·L^{-1}]。此外,化合物 **28** 能够抑制 Cu^{2+} 诱导的 Aβ 聚集,控制活性氧(ROS)的生成,抑制铜氧化还原循环及 Aβ 聚集引起的 SH-SY5Y 细胞毒性。

苯并吡嗪在抗 AD 药物分子中发挥重要作用[28-29]。2019 年,Vasu 等[30]对新型苯并吡嗪-双噻唑类衍生物进行了虚拟对接筛选实验,并对对接库中较活跃的小分子进行合成。研究表明,多数化合物表现出微摩尔范围内的 BACE-1 抑制活性。其中化合物 **29** 对 BACE-1[IC_{50} 为(3 ± 0.07) μmol·L^{-1}]及慢性炎症大鼠模型炎症均有良好的抑制作用。在 $AlCl_3$ 诱导的 AD 大鼠模型中,化合物 **29** 使大鼠表现出良好的抗遗忘、抗 Aβ 聚集、抗氧化和神经保护特性,大大改善了大鼠的认知功能,且具有胃肠道安

全性。

3 基于天然产物

鸭嘴花碱酮和脱氧鸭嘴花碱酮(deoxyvasicinone, **30**)是从鸭嘴花植物中提取出的一类天然产物,通常具有抗菌、兴奋肠管平滑肌等生理作用。2017 年,Du 等[31]以脱氧鸭嘴花碱酮为底物,通过引入几种结构多样的氨基乙酰胺,设计了一系列多靶点抗 AD 配体化合物。体外研究表明,几乎所有的衍生物是 hAChE 和 hBChE 的强效抑制剂,并表现出中到高度抑制 $A\beta_{1-42}$ 自聚能力。其中化合物 **34**, **35** 和 **36** 对 hAChE 表现出良好的抑制活性,IC_{50} 值分别为(5.31 ± 2.8),(4.09 ± 0.23)和(7.61 ± 0.53) nmol·L^{-1}。化合物 **34** 和 **36** 对 hBChE 的抑制作用最强,IC_{50} 值分别为(4.35 ± 0.32)和(2.35 ± 0.14) nmol·L^{-1}。酶动力学证实化合物 **36** 通过结合到 PAS 和 CAS 活性位点抑制了 AChE 活性,显示出最高的抑制 $A\beta_{1-42}$ 自聚能力[(63.9 ± 4.9)%],同时也具有良好的金属螯合性。

香豆素(coumarin, **31**)具有抗肿瘤、抗菌、抗凝血、降血糖等作用,其结构简单,活性优异,通常可作为先导化合物进行结构修饰。2018 年,Xie 等[32]设计并合成了一系列新型香豆素-二硫代氨基甲酸酯复合物,其中大部分对 AChE 和 MAO-B 表现出了非常强的选择性抑制活性。合成化合物中,化合物 **37** 对 AChE 抑制作用最强(eeAChE IC_{50} 值为 0.006 8 μmol·L^{-1}和 hAChE IC_{50} 值 0.008 9 μmol·L^{-1})。动力学和分子模拟研究表明,化合物 **38** 是 AChE 双结合位点抑制剂及 hMAO-B 最有效竞争性抑制剂,也是 hAChE 和 hMAO-B 的良好平衡抑制剂(hAChE IC_{50} 值为 0.114 μmol·L^{-1};hMAO-B IC_{50} 值为 0.101 μmol·L^{-1}),可穿透血脑屏障,逆转 AD 小鼠的认知功能障碍,体内实验剂量高达 2 500 mg·kg^{-1}无任何急性毒性。

查尔酮(chalcone, **32**)是常见的一类天然产物,通常具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌等活性,易进行结构修饰。2019 年,Tan 等[33]设计并合成了一系列查尔酮-氧-氨基甲酸酯衍生物,其中化合物 **39** 和 **40** 具有较高的 BChE 抑制活性(IC_{50} 值分别为 3.1 和 1.2 μmol·L^{-1})及 MAO-B 选择性抑制活性(IC_{50} 值分别为 1.3 和 3.7 μmol·L^{-1}),能够抑制 $A\beta_{1-42}$ 自诱导聚集(抑制率分别为 63.9% 和 53.1%),渗透血脑屏障,抗氧化和选择性螯合 Cu^{2+} 和 Al^{3+},进而抑制和分解 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集,改善小鼠认知功能障碍。

芸香宁碱(graveolinine, **33**)具有广泛的生理活性,2020 年,Luo 等[34]合成了一系列芸香碱衍生物,其中化合物 **41** 对 AChE 和 BuChE 有最好的抑制作用(IC_{50} 值分别为 0.72 和 0.16 μmol·L^{-1})。米氏方程双倒数作图法和分子模拟研究结果表明,化合物 **41** 对 AChE 及 A 自聚均有抑制作用,50 μmol·L^{-1}时无明显细胞毒性(PC12 和 HepG2 细胞),体内研究证实其可显著改善 ICR 小鼠的认知功能,见图 7。

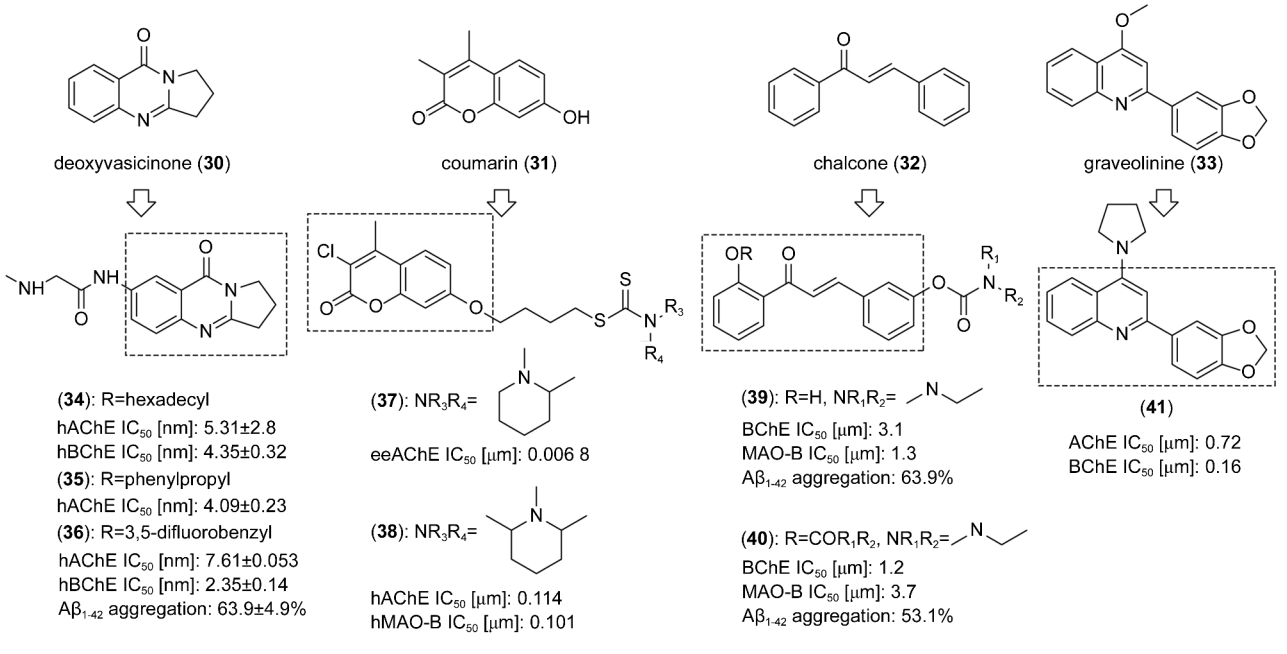


图 7 基于天然产物结构改造的活性分子

4 基于其他药物分子

褪黑素(melatonin, **42**)能够清除不同类型的氧合自由基,具有强大的抗氧化能力,能够保护神经元免受 OS 损伤[35]。此外,褪黑素能够调节核因子(Nrf2)/ARE 途径,通过触发解毒酶内源性表达抑制 iNOS 和 COX-2 酶的活性,降低 OS 和炎症[36]。2019 年,Ismaili 等[37]通过连接褪黑素 *N*-乙酰-5-甲氧基色胺和钙拮抗剂尼莫地平,合成了 9 个多靶点抗氧化剂 1,4-二氢吡啶(DHP)类衍生物,其中抗氧化剂 **45** 的 Ca^{2+} 通道阻滞能力 55%,相当于 Trolox 的 8.78 倍,可作为潜在的抗 AD 药物。

诺普利兰和罗氟司特(roflumilast, **43**)可作为磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂,是新型慢性阻塞性肺病治疗药物。结合氯碘喹啉的生理活性,2019 年,Huang 等[38]设计合成并评估了一系列新型氯碘喹啉-诺普利兰/罗氟司特多靶点抗 AD 杂合物。体外研究表明,部分化合物对磷酸二酯酶 4D(PDE4D)具有显著的抑制作用,能有效抑制活性金属诱导的 Aβ 聚集,具有较强的抗氧化能力和血脑屏障渗透性。体内实验表明化合物 **46** 能显著改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导小鼠的认知功能和空间记忆。

奥拉帕尼(olaparib, **44**)可作为多聚(ADP-核糖)聚合酶 PARP1/2 抑制剂,具有抗肿瘤活性。2019 年,Gao 等[39]设计合成了一系列的奥拉帕尼衍生物,其中化合物 **47** 具有中等的 BChE 抑制活性[(9.16 ± 0.91) μmol·L^{-1}],较新斯的明[(12.01 ± 0.45) μmol·L^{-1}]强,且对 BChE 的选择性优于 AChE,见图 8。

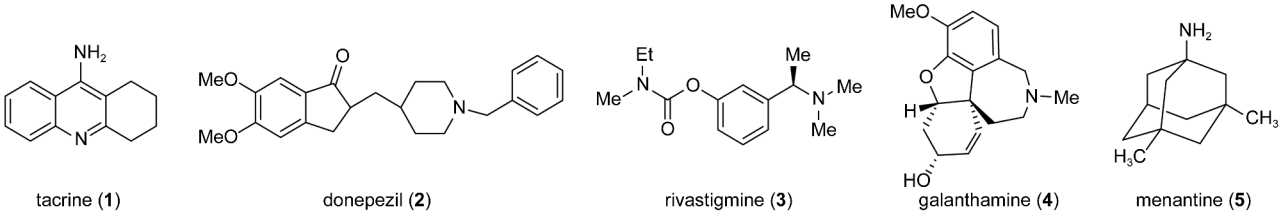


图 8 基于其他药物分子结构改造的活性分子

5 结语

AD 的致病因素是非常复杂的,设计、合成多靶点抗 AD 药物是寻找高选择性、高效、低毒 AD 治疗药物的新思路。多靶点抗 AD 小分子大多是通过对抗 AD 药物分子、天然产物、活性基团的结构改造和结构修饰进行设计的,且活性评价研究大多针对其对 ChE, MAO, Aβ 聚集抑制及活性金属螯合等活性。其中基于已有抗 AD 药物小分子设计效果显著,例如化合物 **8** 的 hBuChE 抑制活性 IC_{50} 值为 0.52 nmol·L^{-1},是他克林的 85 倍,且选择性指数为 323;化合物 **11** 对 AChE 和 MAO-B 的抑制活性,IC_{50} 值分别为(2.49 ± 0.08) nmol·L^{-1}和(1.74 ± 0.058 1) μmol·L^{-1}。基于活性基团的结构改造中,活性较好的化合物大多含有五元或六元共轭含氮杂环。对天然产物脱氧鸭嘴花碱酮的结构改造产物效果显著,如化合物 **34**,**35** 和 **36** 对 hAChE 的抑制活性,IC_{50} 值分别为(5.31 ± 2.8),(4.09 ± 0.23)和(7.61 ± 0.53) nmol·L^{-1}。除此之外,也有大量结合 AChE 及其他与 AD 发病机制相关靶点进行设计的多靶点小分子化合物[5]。值得指出的是,2019 年,由中国科学家耿美玉带领研究团队原创研发的抗 AD 新药“甘露寡糖二酸(GV-971)”,Ⅲ期临床研究取得重大突破,能明显改善患者认知功能障碍。GV-971 是一种从海藻中提取的海洋寡糖类分子,可通过抑制 Aβ 聚集、调节肠道菌群失衡、降低神经炎症等多靶点特性,发挥其抗 AD 作用,与现有药物不同,GV-971 颠覆性揭示了靶向脑肠轴的抗 AD 发病的全新机制。

多靶点药物比单一靶点药物具有调节更多靶点的能力,对 AD 复杂通路影响更大,MTDLs 的设计合成已经成为当今药物治疗 AD 的研究热点和突破点。但是对于多靶点药物的设计,人们往往忽略了小分子理化性质与体内吸收、分布、代谢及排泄毒性等参数的结合,未来应该更多考虑多靶点小分子整体特性的最优化,使多靶点小分子设计更加规范化。随着对 AD 发病机制的深入研究,针对 AD 已知的发病机制,发掘新颖、高效且绿色的化学合成方法,将更多活性基团引入到单个分子中,以提高多靶点小分子化合物抗 AD 活性及生物利用度,同时降低毒性,将会是一个非常具有前景的研究领域。

[参 考 文 献]

[1] GLAZNER G, KAPLAN DB. The Alzheimer's poetry project [J]. *JAMA*, 2018, 320(22): 2294 - 2295.

[2] 王刚,陈玲,吴凡,等.反式白藜芦醇对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的阿尔兹海默病小鼠模型学习记忆的改善作用[J].中国现代应用药学,2015,32(7):785-790.

[3] HUANG Y, MUCKE L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-1222.

[4] WENZEL TJ, KLEGERIS A. Novel multi-target directed ligand-based strategies for reducing neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2018, 207(15): 314-322.

[5] ZHANG P, XU S, ZHU Z, *et al*. Multi-target design strategies for the improved treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176(15): 228-247.

[6] MESITI F, CHAVARRIA D, GASPAR A, *et al*. The chemistry toolbox of multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 181(1): 111572-111576.

[7] LI X, WANG H, XU Y, *et al*. Novel vilazodone-tacrine hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease accompanied with depression: design, synthesis, and biological evaluation[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(12): 2708-2721.

[8] HIREMATHAD A, KERI RS, ESTEVES AR, *et al*. Novel Tacrine-Hydroxyphenylbenzimidazole hybrids as potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 148(1): 255-267.

[9] ROLDÁN-PEÑA JM, ROMERO-REAL V, HICKE J, *et al*. Tacrine-O-protected phenolics heterodimers as multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease: Selective subnanomolar BuChE inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 181(1): 111550.

[10] YAN J, HU J, LIU A, *et al*. Design, synthesis, and evaluation of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and curcumin[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(12): 2946-2955.

[11] LI Y, QIANG XM, LUO L, *et al*. Multitarget drug design strategy against Alzheimer's disease: Homoisoflavonoid Mannich base derivatives serve as acetylcholinesterase and monoamine oxidase B dual inhibitors with multifunctional properties[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(2): 714-726.

[12] DU H, LIU X, XIE J, *et al*. Novel deoxyvasicinone-donepezil hybrids as potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(5): 2397-2407.

[13] LALUT J, SANTONI G, KARILA D, *et al*. Novel multitarget-directed ligands targeting acetylcholinesterase and σ1 receptors as lead compounds for treatment of Alzheimer's disease: synthesis, evaluation, and structural characterization of their complexes with acetylcholinesterase[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 162(15): 234-248.

[14] LIU Z, YANG S, JIN X, *et al*. Synthesis and biological evaluation of memantine nitrates as a potential treatment for neurodegenerative diseases[J]. *Medchemcomm*, 2017, 8(1): 135-147.

[15] SIMONI E, DANIELE S, BOTTEGONI G, *et al*. Combining galantamine and memantine in multitargeted, new chemical entities potentially useful in Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(22): 9708-9721.

[16] LI YJ, PENG P, TANG L, *et al*. Design, synthesis and evaluation of rivastigmine and curcumin hybrids as site-activated multi-target-directed ligands for Alzheimer's disease therapy[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(17): 4717-4725.

[17] SANG Z, LI Y, QIANG X, *et al*. Multifunctional scutellarin-rivastigmine hybrids with cholinergic, antioxidant, biometal chelating and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem*,2015,23(4): 668-680.

[18] LANZA V, MILARDI D, DI NATALE G, *et al*. Repurposing of copper (II)-chelating drugs for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(4): 525-539.

[19] TARDIFF DF, BROWN LE, YAN X, *et al*. Dihydropyrimidinethiones and clioquinol synergize to target β-amyloid cellular pathologies through a metal-dependent mechanism[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(9): 2039-2055.

[20] YANG HL, CAI P, LIU QH, *et al*. Design, synthesis, and evaluation of salicyladimine derivatives as multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(21): 5917-5928.

[21] YANG XL, CAI P, LIU QH, *et al*. Novel 8-hydroxyquinoline derivatives targeting β-amyloid aggregation, metal chelation and oxidative stress against Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(12): 3191-3201.

[22] SINGH UP, BHAT HR, GAHTORI P. Antifungal activity, SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1, 3, 5-triazine derivatives[J]. *J Mycol Med*, 2012, 22(2): 134-141.

[23] GAHTORI P, GHOSH SK, PARIDA P, *et al*. Antimalarial evaluation and docking studies of hybrid phenylthiazolyl-1, 3, 5-triazine derivatives: a novel and potential antifolate lead for Pf-DHFR-TS inhibition[J]. *Exp Parasitol*, 2012, 130(3): 292-299.

[24] GAHTORI P, GHOSH SK, SINGH B, *et al*. Synthesis, SAR and antibacterial activity of hybrid chloro, dichloro-phenylthiazolyl-s-triazines[J]. *Saudi Pharm J*, 2012, 20(1): 35-43.

[25] SINGLA P, LUXAMI V, PAUL K. Synthesis and *in vitro* evaluation of novel triazine analogues as anticancer agents and their interaction studies with bovine serum albumin[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 117(19): 59-69.

[26] JAMEEL E, MEENA P, MAQBOOL M, *et al*. Rational design, synthesis and biological screening of triazine-triazolopyrimidine hybrids as multitarget anti-Alzheimer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 136(18): 36-51.

[27] KAUR A, MANN S, KAUR A, *et al*. Multi-target-directed triazole derivatives as promising agents for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 572-584.

[28] HUANG W, TANG L, SHI Y, *et al*. Searching for the multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease: discovery of quinoxaline-based hybrid compounds with AChE, H_3R and BACE 1 inhibitory activities[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(23): 7158-7167.

[29] GIRI RS, THAKER HM, GIORDANO T, *et al*. Synthesis and evaluation of quinazolinone derivatives as inhibitors of NF-κB, AP-1 mediated transcription and eIF-4E mediated translational activation: Inhibitors of multi-pathways involve in cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 3558-3563.

[30] SAGAR SR, SINGH DP, DAS RD, *et al*. Pharmacological investigation of quinoxaline-bisthiazoles as multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 89: 102992-103009.

[31] MA F, DU HT. Novel deoxyvasicinone derivatives as potent multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease: Design, synthesis, and biological evaluation[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140(10): 118-127.

[32] HE Q, LIU J, LAN JS, *et al*. Coumarin-dithiocarbamate hybrids as novel multitarget AChE and MAO-B inhibitors against Alzheimer's disease: design, synthesis and biological evaluation [J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 512-528.

[33] SANG Z, WANG K, SHI J, *et al*. Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone-O-carbamate derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 178(15): 726-739.

[34] LUO W, LV JW, WANG T, *et al*. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of novel graveolinine derivatives as potential anti-Alzheimer agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(1): 115190.

[35] MANCHESTER LC, COTO-MONTES A, BOGA JA, *et al*. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 403-419.

[36] VRIEND J, REITER RJ. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 401: 213-220.

[37] MALEK R, MAJ M, WNOROWSKI A, *et al*. Multi-target 1, 4-dihydropyridines showing calcium channel blockade and antioxidant capacity for Alzheimer's disease therapy[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 91: 103205.

[38] HU JH, PAN TT, AN BJ, *et al*. Synthesis and evaluation of clioquinol-rolipram/roflumilast hybrids as multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 163(1): 512-526.

[39] GAO CZ, DONG W, CUI ZW, *et al*. Synthesis, preliminarily biological evaluation and molecular docking study of new olaparib analogues as multifunctional PARP-1 and cholinesterase inhibitors [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 150-162.

编辑:杨青/接受日期:2021-03-03