

5-氨基甲基咔唑衍生物的设计、合成及抗阿尔茨海默病活性

陈萌菲¹, 房雷^{2*}, 陈莉^{1**}(¹中国药科大学天然药物化学教研室, 南京 210009; ²东南大学化学化工学院药物研究中心, 南京 210009)

摘要 以5-氨基甲基咔唑为先导物, 在其母环及5-位氨基的氮原子上引入不同的取代基, 设计、合成了一系列咔唑衍生物, 测试了其乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)抑制活性, 以及体外神经元细胞保护活性, 并总结了构效关系。其中, 化合物 **8a** 具有AChE/BChE 双重抑制活性, 同时还能够有效保护 PC12 细胞免受 A β 造成的损伤, 展现出良好的开发前景。

关键词 咔唑衍生物; 阿尔茨海默病; 胆碱酯酶抑制剂; 神经元保护; 多功能

中图分类号 R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)06-0647-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150602

Design, synthesis and anti-Alzheimer's disease activity of 5-akylaminomethyl substituted carbazole derivatives

CHEN Mengfei¹, FANG Lei^{2*}, CHEN Li^{1**}¹Department of Natural Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;²Pharmaceutical Research Center, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 210009, China

Abstract A series of carbazole derivatives were designed and synthesized via the introduction of various substituents on the carbazole template and the nitrogen atom using 5-aminomethyl substituted carbazole as the lead compound. The inhibitory activity towards AChE/BChE and the neuroprotective effect against A β -induced toxicity were evaluated by Ellman and MTT assay, respectively. Furthermore, the SAR of the target compounds was discussed. Among all the target compounds, compound **8a** showed dual inhibitory activity toward both AChE and BChE, and could effectively protect PC12 cells from A β -induced toxicity, indicating compound **8a** could be considered as a promising candidate against Alzheimer's disease.

Key words carbazole derivatives; Alzheimer's disease; ChE inhibitors; neuroprotective effect; multifunction

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种典型的神经退行性疾病, 是最常见的老年痴呆病, 在临床病例中占 50%~56%, 其病死率仅次于心血管病、肿瘤和脑血管病。胆碱酯酶抑制剂可以有效提升中枢神经系统的胆碱神经递质水平, 缓解 AD 患者记忆力下降、生活自理能力不足等症状, 是目前临床上广泛使用的 AD 治疗药物。然而, AD 病因复杂, 涉及神经递质水平、淀粉样蛋白(A β)、炎症、氧化自由基损伤等多个方面^[1], 因此单纯的胆碱酯酶抑制剂仅能起到缓解症状的效果,

而无法终止并逆转疾病的发展; 同时, 胆碱酯酶抑制剂通常仅在开始治疗的前两年有效, 之后疗效显著减退^[2], 因而难以满足临床需要, 研发新型抗 AD 药物迫在眉睫。

A β 作为老年斑的主要组成成分在 AD 发病过程中扮演的角色已经引起人们的广泛关注。虽然目前关于 A β 是否是 AD 的治疗靶点尚存争议^[3], 但大量实验已证实 A β 单体聚集形成的寡聚体具有显著的神经毒性^[4], 因此抑制 A β 聚集或阻断 A β 寡聚体的神经毒性对于 AD 的防治无疑具有重

要意义。

研究发现, 咪唑类化合物能有效地抑制 $A\beta$ 单体聚集^[5]; 本课题组前期研究也揭示 5-位带有氨基取代基的咪唑衍生物(如化合物 **6b**)兼具胆碱酯酶抑制活性及神经元细胞保护活性, 提示该类化合物具有良好的抗 AD 应用前景^[6]。为了进一步总结该类化合物的构效关系, 寻找具有更强活性的化合物, 本文以 5-氨基咪唑为先导物, 在其母环及 5-位氨基的氮原子上引入不同的取代基, 又设计、合成了一系列咪唑衍生物(图 1), 并对所有目标产物进行了胆碱酯酶抑制活性及神经元保护活性筛选。

1 合成路线

目标化合物 **7a~7h** 和 **8a~8b** 的合成过程见路线 1。参照本课题组之前报道的合成方法^[6], 以 4-溴-3-硝基苯甲醚为起始原料, 与邻甲基苯硼酸经 Suzuki 偶联得到联苯中间体 **1**, 经 Cadogan 反应环

合得咪唑化合物 **2**, 然后苯磺酰基保护咪唑上的氮原子、NBS 溴代、乙胺或异丙胺取代最后脱苯磺酰基保护基得关键中间体 **6a~6b**。然后, 化合物 **6a~6b** 分别与 NBS 或 NCS 反应, 得到目标化合物 **7a~7h**, **7a** 和 **7b** 经 40% HBr 脱甲基得目标化合物 **8a~8b**。

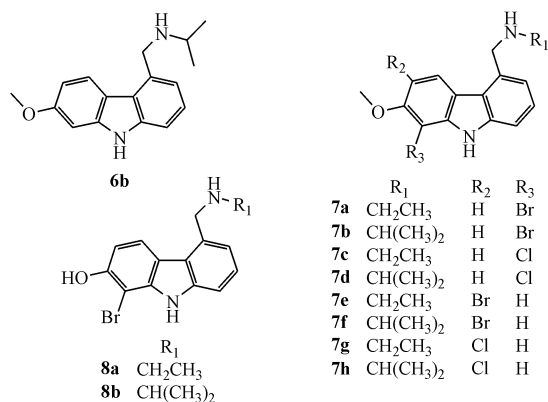
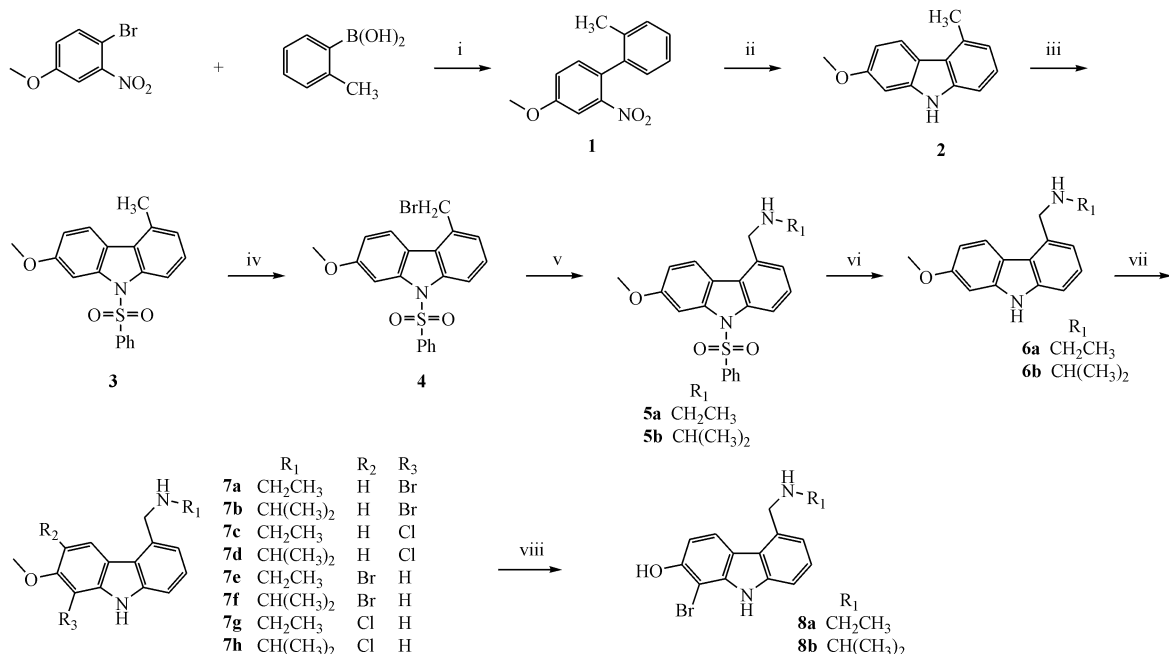


Figure 1 Structure of the targeted compounds **7a-7h** and **8a-8b**



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds **7a-7h** and **8a-8b**

Reagents and conditions: (i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, reflux, 20 h; (ii) PPh_3 , DCB, reflux, 3 h; (iii) PhSO_2Cl , NaH, THF, 0 °C then r. t., overnight; (iv) NBS, AIBN, CCl_4 , reflux, 3 h; (v) alkylamine, KI, K_2CO_3 , anhydrous acetone, r. t., overnight; (vi) 2 mol/L NaOH, ethanol, reflux, overnight; (vii) NBS or NCS, AIBN, CCl_4 , reflux, 3 h; (viii) 40% HBr aqueous solution, reflux

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

SGW X-4 显微熔点仪(上海精密科学仪器有

限公司), 温度未经校正。Nicolet IR200 FT-IR 红外仪器(KBr 压片, 美国赛默飞世尔科技公司); AV-300MHz 核磁共振仪(TMS 为内标, 德国 Bruker 公司); LC/MSD TOF 高分辨质谱(美国安捷伦科

技有限公司)。AChE 和 BChE(美国 Sigma-Aldrich 公司);Ellman 试剂、碘代硫代乙酰胆碱(ATC)和碘代硫代丁酰胆碱(BTC)(美国 Fluka 公司);Aβ42(上海强耀生物科技有限公司);六氟异丙醇(美国 Sigma 公司);PC12 细胞(中科院上海细胞库)。所用化学试剂均为市售分析纯且未经处理直接使用。

2.2 化学合成

2.2.1 目标化合物 **7a** ~ **7h** 的合成方法

将中间体 **6a** ~ **6b**^[6] (1 mmol) 溶于 CCl₄ 30 mL 中,加入等物质的量的 NBS 或 NCS 以及催化量的偶氮二异丁腈(AIBN),回流反应 3 h。冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏除去溶剂得到粗品,以乙酸乙酯-石油醚(1:1)为洗脱剂,柱色谱纯化得到化合物 **7a** ~ **7h**。

1-溴-2-甲氧基-5-乙胺甲基-9*H*-咪唑(**7a**) 收率 18%,黄色固体,mp:138 ~ 140 °C;IR (KBr, ν): 3 166, 2 859, 1 551, 1 520, 1 455 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.11 (1H, s, NH), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.15 ~ 7.18 (1H, m, Ar-H), 6.74 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.10 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.92 (3H, s, O-CH₃), 2.60 (2H, q, J = 7.5 Hz, N-CH₂), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz, C-CH₃); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₆H₁₈BrN₂O [M + H]⁺ 333.060 26, Found 333.060 55。

1-溴-2-甲氧基-5-异丙胺甲基-9*H*-咪唑(**7b**) 收率 15%,黄色固体,mp:133 ~ 134 °C;IR (KBr, ν): 3 130, 2 895, 1 533, 1 455 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.14 (1H, s, NH), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.16 ~ 7.18 (1H, m, Ar-H), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.12 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.92 (3H, s, O-CH₃), 2.88 ~ 2.90 (1H, m, N-CH), 1.15 (6H, d, J = 7.5 Hz, C-(CH₃)₂); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₇H₂₀BrN₂O [M + H]⁺ 347.075 91, Found 347.076 08。

1-氯-2-甲氧基-5-乙胺甲基-9*H*-咪唑(**7c**) 收率 21%,黄色固体,mp:166 ~ 169 °C;IR (KBr, ν): 3 111, 2 879, 1 545, 1 525 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-

*d*₆, 300 MHz) δ : 11.15 (1H, s, NH), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.12 ~ 7.14 (1H, m, Ar-H), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.10 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.93 (3H, s, O-CH₃), 2.60 (2H, q, J = 7.5 Hz, N-CH₂), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz, C-CH₃); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₆H₁₈ClN₂O [M + H]⁺ 289.110 77, Found 289.110 57。

1-氯-2-甲氧基-5-异丙胺甲基-9*H*-咪唑(**7d**) 收率 27%,黄色固体,mp:163 ~ 164 °C;IR (KBr, ν): 3 125, 2 886, 1 530, 1 450 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.14 (1H, s, NH), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.12 ~ 7.14 (1H, m, Ar-H), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.10 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.93 (3H, s, O-CH₃), 2.87 ~ 2.89 (1H, m, N-CH), 1.15 (6H, d, J = 7.5 Hz, C-(CH₃)₂); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₇H₂₀ClN₂O [M + H]⁺ 303.126 42, Found 303.126 47。

2-甲氧基-3-溴-5-乙胺甲基-9*H*-咪唑(**7e**) 收率 34%,黄色固体,mp:121 ~ 124 °C;IR (KBr, ν): 3 059, 2 859, 1 538, 1 520, 1 494, 1 457 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.29 (1H, s, NH), 8.18 (1H, s, Ar-H), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.24 (1H, t, J = 8.0, 7.3 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, s, Ar-H), 6.94 (1H, d, J = 7.3 Hz, Ar-H), 4.18 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 2.62 ~ 2.63 (2H, m, N-CH₂), 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz, C-CH₃); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₆H₁₈BrN₂O [M + H]⁺ 333.060 26, Found 333.060 86。

2-甲氧基-3-溴-5-异丙胺甲基-9*H*-咪唑(**7f**) 收率 34%,黄色固体,mp:101 ~ 103 °C;IR (KBr, ν): 3 119, 2 855, 1 538, 1 520, 1 480, 1 450 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 11.29 (1H, s, NH), 8.16 (1H, s, Ar-H), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.25 (1H, t, J = 8.0, 7.3 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, s, Ar-H), 6.94 (1H, d, J = 7.3 Hz, Ar-H), 4.19 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 2.90 ~ 2.92 (1H, m, N-CH), 1.05 (6H, d, J = 7.5

Hz, C-(CH₃)₂); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C₁₇H₂₀BrN₂O [M + H]⁺ 347.075 91, Found 347.075 86.

2-甲氧基-3-氯-5-乙胺甲基-9*H*-吡啶(**7g**) 收率41%,黄色固体,mp:118~119℃;IR (KBr,ν): 3 088,2 888,1 533,1 520,1 455 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆,300 MHz) δ: 11.19 (1H, s, NH), 8.15 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.20 (1H, t, *J* = 8.0, 7.3 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, s, Ar-H), 6.98 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 4.20 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 2.61-2.63 (2H, m, N-CH₂), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, C-CH₃); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C₁₆H₁₈ClN₂O [M + H]⁺ 289.110 77, Found 289.110 70.

2-甲氧基-3-氯-5-异丙胺甲基-9*H*-吡啶(**7h**) 收率38%,黄色固体,mp:107~109℃;IR (KBr,ν): 3 110,2 855,1 563,1 480,1 455 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆,300 MHz) δ: 11.29 (1H, s, NH), 8.20 (1H, s, Ar-H), 7.31 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, t, *J* = 8.0, 7.3 Hz, Ar-H), 7.16 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 4.19 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 2.88~2.90 (1H, m, N-CH), 1.10 (6H, d, *J* = 7.5 Hz, C-(CH₃)₂); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C₁₇H₂₀ClN₂O [M + H]⁺ 303.126 42, Found 303.126 57.

2.2.2 目标化合物**8a**~**8b**的合成 将化合物**7a**或**7b**(1 mmol)加入至40% HBr水溶液30 mL中,回流反应3 h。TLC监测反应完成后,10% NaOH水溶液调节pH至8,乙酸乙酯萃取(30 mL×3),无水Na₂SO₄干燥,以乙酸乙酯-石油醚(1:1)为洗脱剂,柱色谱纯化得到化合物**8a**~**8b**。

1-溴-2-羟基-5-乙胺甲基-9*H*-吡啶(**8a**) 收率83%,黄色固体,mp:98~99℃;IR (KBr,ν): 3 395,3 273,2 889,1 610,1 582,1 445 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆,300 MHz) δ: 11.11 (1H, s, NH), 7.89 (1H, br, OH), 7.74~7.69 (2H, m, Ar-H), 7.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.16~7.18 (1H, m, Ar-H), 6.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 4.08 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.60 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, N-CH₂), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, C-CH₃); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C₁₅H₁₄BrN₂O [M - H]⁻ 317.028 96, Found 317.028 58.

1-溴-2-羟基-5-异丙胺甲基-9*H*-吡啶(**8b**) 收率86%,黄色固体,mp:111~112℃;IR (KBr,ν): 3 398,3 273,2 959,1 626,1 580,1 437 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆,300 MHz) δ: 11.11 (1H, s, NH), 7.90 (1H, br, OH), 7.74~7.69 (2H, m, Ar-H), 7.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.16~7.18 (1H, m, Ar-H), 6.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 4.10 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.88~2.90 (1H, m, N-CH), 1.15 (6H, d, *J* = 7.5 Hz, C-(CH₃)₂); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C₁₆H₁₆BrN₂O [M - H]⁻ 331.044 61, Found 331.044 69.

3 体外胆碱酯酶抑制活性

应用Ellman法^[7]进行测试。将受试物溶液100 μL、5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)(0.01 mol/L)溶液100 μL、AChE或BChE溶液(5 U/mL)100 μL加至缓冲溶液(pH 8)3 mL中,待加入ATC(0.075 mol/L)或BTC(0.075 mol/L)溶液20 μL触发反应后立即计时并同时快速混匀测试溶液,2 min后于412 nm波长下测量紫外吸收度。等体积的水代替受试物溶液为空白对照,加兰他敏为阳性对照。所有测试均平行操作3次。实验结果见表1。

Table 1 Inhibitory activities of compounds **7a-7h** and **8a-8b** towards AChE and BChE

Compd.	IC ₅₀ ^a /(μmol/L)	
	AChE ^b	BChE ^b
7a	12.1	9.1
7b	16.9	8.9
7c	29.1	7.9
7d	33.2	9.9
7e	61.6	12.8
7f	88.2	11.9
7g	>100	20.5
7h	>100	14.1
8a	11.1	8.7
8b	11.9	13.1
Gаланthamine	9.6	36.9

^aData were the mean values of at least three determinations; ^bAChE from electric eel and BChE from equine serum

实验结果显示,大部分目标化合物对BChE有较好的抑制活性,IC₅₀在10 μmol/L左右,较加兰他敏活性提高了约3~5倍;而对AChE的抑制活性总体较弱,显示目标化合物对BChE具有一定的选择性。目标化合物**7a**、**7b**、**8a**和**8b**对AChE的抑

制活性较好,IC₅₀ 低于 20 μmol/L,提示这些化合物具有 AChE/BChE 双重抑制活性。有研究发现,AD 患者的 AChE 被抑制后,其体内的 BChE 活性会代偿性提升,从而降低了 AChE 抑制剂的疗效^[8]。因此,AChE/BChE 双重抑制剂相较单纯的 AChE 抑制剂在 AD 治疗效果上更具优势。

分析构效关系发现,带有溴取代基的化合物活性略优于含氯取代基的化合物;此外,1-位取代的化合物(如 **7a**)要优于 3-位取代的化合物(如 **7e**);而将甲氧基脱去甲基可使活性略有提升。

为了初步探讨该类化合物的分子作用机制,利用 MOE 软件,尝试将活性最好的化合物 **8a** 与 AChE (PDB 编号:3I6M)做了分子模拟对接,发现化合物 **8a** 可以有效进入 AChE 的活性口袋,并且咪唑母环与活性口袋的 Trp84 残基形成强烈的 π - π 共轭效应,而 5-位的氨基及其活泼氢原子可分别与 His440 及 Glu199 产生共轭及氢键效应,2-位的酚羟基则可与 Gly118 产生氢键,提示 5-位的氨基取代基及 2-位的酚羟基对其活性至关重要,见图 2。

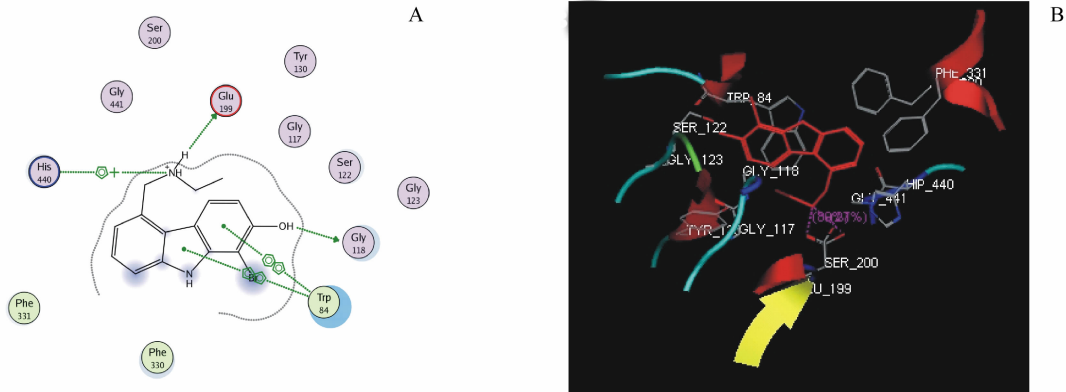


Figure 2 Interaction of compound **8a** and AChE (Protein Data Bank code 3I6M). A) Schematic diagram of compound **8a** interacted with the active pocket of AChE;B)3D diagram of compound **8a** interacted with corresponding amino acid residues

4 体外神经元保护活性评价

采用文献[9]方法,通过 MTT 法测试化合物对 PC12 细胞的保护作用。PC12 细胞使用含 10% 胎牛血清、100 mg/mL 链霉素和 100 mg/mL 青霉素的 F-12 培养基在 37 ℃、全湿度、含 5% CO₂ 的培养箱中培养。Aβ42 溶液的制备:将 Aβ42 溶解在六氟异丙醇中配成 1 mol/L 溶液,等分置于消毒的微量离心管中,减压除去六氟异丙醇,将得到的肽样品在 -20 ℃ 干燥储存。将 F-12 培养基加入上述制备得到的肽样品中,在 4 ℃ 孵育 24 h 配成最终浓度为 100 μmol/L 的溶液。待测化合物溶液的制备;将待测化合物溶解在 DMSO 中并用 F-12 培养基稀释成所需要的浓度(DMSO 最终浓度低于小于 0.5%)。将细胞接种于 96 孔板上,每孔含有 2 × 10³ 个细胞,在 37 ℃、含 5% CO₂ 的培养箱中培养 24 h。然后加入待测化合物溶液(浓度为 0.1, 1.0,10.0 μmol/L)24 μL,或是含 Aβ42 (5 μmol/L)

的待测化合物溶液(浓度为 0.1,1.0,10.0 μmol/L)24 μL,然后将细胞在 37 ℃ 下继续培养 24 h。每孔中加入 5 mg/mL MTT 溶液 10 μL,继续培养 4 h。吸去各孔内上清液,每孔加入 DMSO 150 μL,振荡 10 min,使结晶物充分溶解,在 540 nm 下 ELISA 酶联免疫检测器测定吸收度。以没有接种细胞的孔作为空白对照,作为每个测试的背景扣除,平行试验 3 组,实验结果见图 3。

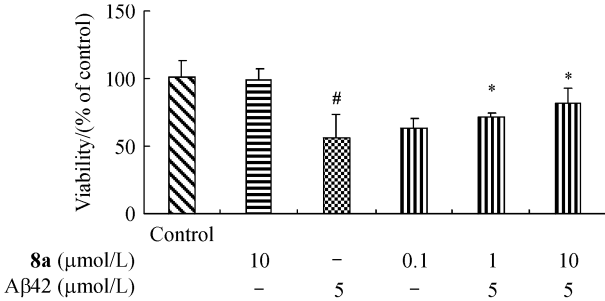


Figure 3 Neuroprotective effect of compound **8a** against Aβ42-induced cytotoxicity towards PC12 cells *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
*P < 0.01 vs control group; # P < 0.05 vs control group

大量文献报道, A β 寡聚体具有显著的神经元毒性^[4], 较低剂量即会造成神经元细胞死亡。以自制的 A β 寡聚体为神经毒剂, 进一步测试了化合物 **8a** 对神经元细胞 PC12 的保护作用。结果显示, 将 PC12 细胞单独与化合物 **8a** 共培养 24 h, 即使在 10 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度下也未见明显毒性。而将 PC12 细胞单独与 A β 寡聚体共培养 24 h, 细胞存活率明显降低, 提示 A β 寡聚体具有显著的细胞毒性。有趣的是, 将 PC12 细胞与不同浓度的化合物 **8a** 及 5 $\mu\text{mol/L}$ A β 寡聚体共培养 24 h, A β 寡聚体的毒性被显著缓解, 并且呈浓度依赖性, 表明化合物 **8a** 能够有效地保护神经元细胞免受 A β 寡聚体造成的神经毒性损伤。

5 结 论

以 5-氨基咪唑为先导物, 在其母环及 5-位氮甲基的氮原子上引入不同的取代基设计、合成了一系列咪唑衍生物, 活性测试发现部分化合物具有良好的 AChE 和 BChE 抑制活性, 构效关系研究揭示咪唑母环及其 5-位的氮甲基取代基为活性必需基团, 同时 2-位引入溴等吸电子基团以及将 3-位甲氧基转换为羟基有助于提升抑制活性。所有目标化合物中, 化合物 **8a** 显示了良好的活性, 其既具有 AChE/BChE 双重抑制活性, 同时还能够有效保护 PC12 细胞免受 A β 造成的神经毒性损伤, 展现出良好的开发前景。

参 考 文 献

- [1] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, **362**(4):329–344.
- [2] Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, *et al.* Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Am Med Assoc*, 1994, **271**(13):992–998.
- [3] Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis—but what lies beyond [J]? *Biochem Pharmacol*, 2013, **85**(3):289–305.
- [4] Walsh DM, Selkoe DJ. Abeta oligomers—decade of discovery [J]. *J Neurochem*, 2007, **101**(5):1172–1184.
- [5] Yang W, Wong Y, Ng OT, *et al.* Inhibition of beta-amyloid peptide aggregation by multifunctional carbazole-based fluorophores [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, **51**(8):1804–1810.
- [6] Fang L, Fang XB, Gou SH, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of D-ring opened galantamine analogs as multifunctional anti-Alzheimer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, **76**:376–386.
- [7] Ellman GL, Courtney KD, Andres V, *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 1961, **7**:88–95.
- [8] Fang L, Appenroth D, Decker M, *et al.* Synthesis and biological evaluation of NO-donor-tacrine hybrids as hepatoprotective anti-Alzheimer drug candidates [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(4):713–716.
- [9] Dahlgren KN, Manelli AM, Stine WB, *et al.* Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(35):32046–32053.