

DOI:10.3969/j.issn.1000-1565.2024.01.006

抗阿尔茨海默病噻唑衍生物的设计策略 及构效关系研究进展

史大华, 邹靖培, 张笑清, 张钊源, 韩抒彤

(江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005)

摘要:噻唑是一种五元含硫、氮杂环化合物, 由于其特殊的结构和电子性质以及具有的多种生物学活性, 已成为药物化学领域中广泛运用的化学骨架之一. 在过去的几十年里, 噻唑及其衍生物在抗阿尔茨海默病的研究中展现出极大的潜力, 其衍生物的化学结构及设计策略和抗阿尔茨海默病的活性密切相关. 本文从阿尔茨海默病潜在的靶点出发, 基于以乙酰胆碱酯酶为主导的单靶点或者多靶点策略, 综述了近年来具有抗阿尔茨海默病活性的噻唑衍生物的设计策略及构效关系研究进展.

关键词:噻唑衍生物; 阿尔茨海默病; 设计策略; 构效关系

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-1565(2024)01-0042-08

Research progress on design strategies and structure-activity relationship of anti-Alzheimer thiazole derivatives

SHI Dahua, ZOU Jingpei, ZHANG Xiaoqing, ZHANG Zhaoyuan, HAN Shutong

(College of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China)

Abstract: Thiazole is a five-membered sulfur-containing and nitrogen heterocyclic compound, which has become one of the widely used chemical frameworks in the field of medicinal chemistry due to its special structure and electronic properties and a variety of biological activities. In the past few decades, thiazole and its derivatives have shown great potential in anti-Alzheimer's research, and the chemical structure and design strategy of its derivatives are closely related to anti-Alzheimer's activity. Starting from the potential targets of Alzheimer's disease, this article reviewed the design strategies and structure-activity research progress of thiazole derivatives with anti-Alzheimer's activity in recent years based on acetylcholinesterase dominated single-target or multi-target strategies.

Key words: thiazole derivatives; Alzheimer's disease; design strategy; structure-activity relationship

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一类极为常见且不可逆的慢性神经退行性疾病, 其主要特征为胆碱能神经元的凋亡, 随后乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 介导的神经传递的减弱^[1]. 临床表现为进行性的记忆缺陷、认知下降、言语障碍、情绪不稳定以及生活自理能力的丧失^[2-3]. 这类疾病无疑会给人们及社会带来沉重的负担^[4]. 21 世纪是人口老龄化的时代, 随着老年人口比重的持续上升, AD 也不可避免地成为了

收稿日期: 2023-03-17; 修回日期: 2023-09-13

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20191470); 江苏高校优势学科建设工程项目 (PAPD); 江苏省研究生科研与实践创新项目 (KYCX2021_078)

第一作者: 史大华 (1977—), 男, 江苏海洋大学教授, 博士, 主要从事药物化学研究. E-mail: shidahua@jou.edu.cn

当今主流疾病之一。虽然近年来医疗水平大幅提升,但 AD 依然无法根治,目前可用的治疗方法也只能缓解症状或者控制疾病的发展,而且这些方法也寥寥可数。

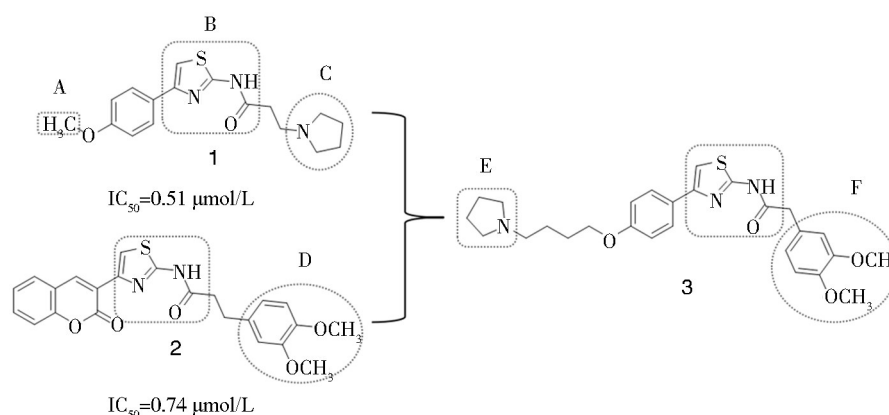
AD 的发病机制复杂多样,针对其可能的机制人们提出了如下几种假说:胆碱能假说^[5]、 β -淀粉样蛋白(A β)级联假说^[6]、Tau 蛋白假说^[7]、氧化应激假说^[8]、金属离子紊乱假说^[9]和炎症假说^[10]等。目前,对于 AD 的治疗,大多是通过他克林(tacrine)、盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)、酒石酸卡巴拉汀(rivastigmine tartarate)和加兰他敏(calanthamine)等几种已被 FDA 批准上市的药物来抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE),进而增加大脑中的胆碱能神经的传递^[11]。但是,这些药物并不能阻止中枢胆碱能神经元的进行性退化死亡,随着耐药性的出现以及受到毒副作用的限制,它们的药效会逐渐降低,其中他克林因为其严重的毒副作用(如肝毒性和胃肠道拮抗作用)于 2013 年已退出药物市场^[12]。由于 AD 多样化的发病机制,开发具有多种效力的新型抗 AD 药物变得愈发重要^[13-16]。多靶点定向配体(multi-target-directed Ligands, MTDLs)策略现已被许多研究小组应用,一些具有抗 AD 潜力的 MTDLs 候选药物目前正在开发中,并已达到临床实验阶段^[17]。

噻唑(thiazole)在五元杂环化合物中占据着重要地位,它是包括抗生素在内的许多药物的关键药效团之一^[18]。噻唑类化合物的生物学活性极为广泛,包括抗癌^[19]、抗菌^[20]、抗惊厥^[21]、抗病毒^[22]和抗胆碱酯酶活性^[23]等。研究表明,噻唑环上不同的位置引入不同的取代基团,其衍生物活性也不同,因此,越来越多的药物化学工作者将目光投入到噻唑类化合物的研究中。现阶段,一种噻唑衍生物阿考替胺已作为一种新型的选择性 AChE 抑制剂,用于治疗功能性消化不良,这一进展促进了噻唑衍生物作为胆碱酯酶抑制剂的研究^[24]。基于这些特点,噻唑衍生物对于 AD 的治疗也展现出了巨大的潜力。具有抗 AD 功能的噻唑衍生物的设计大多是以多奈哌齐为关键模型,或者以本身具有抗 AD 活性的化合物为改造前体,基于以 AChE 为主导的单靶点或者多靶点策略结合构效关系来进行。噻唑作为药物化学中的多功能杂环,在先导化合物的鉴定和优化以及药物的生物学活性和药代动力学性质方面发挥着重要作用。噻唑的 C-5 位是亲电取代的主要位点, C-2 位是亲核取代的主要位点,这也是噻唑环的 2 个主要修饰位点。现阶段,开发以噻唑骨架为核心的新型化合物是寻找治疗慢性疾病如 AD 药物的一个重要研究方向。本文主要从噻唑衍生物的设计策略和构效关系出发,综述了近年来具有抗 AD 活性噻唑衍生物的研究进展,以期对具有抗 AD 功能的噻唑类药物的开发提供参考。

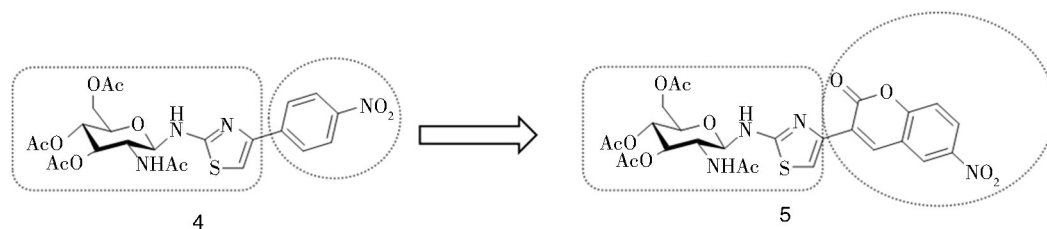
1 基于 AChE 的单靶点设计策略

过去的 20 年,AD 患者的神经递质 ACh 的比率显著下降^[25]。基于胆碱能假说抑制 ACh 的水解是目前治疗 AD 最主要的治疗策略之一^[26]。胆碱能假说是基于抑制 AChE 进而减少 ACh 的水解,从而使胆碱能突触中 ACh 的水平升高提出的假说^[27]。2020 年, Xu 等^[28]基于马正月等^[29]设计的具有标志性 AChE 抑制活性的化合物 **1** 和 Sonmeza 等^[30]设计的具有标志性 AChE 抑制活性化合物 **2** 的基础上进行结构改造,其设计策略是以化合物 **1** 为修饰前体,保留了具有 AChE 抑制活性的关键药效团 B 部分,将 A 部分的甲基替换为不同的活性取代基, C 部分则由吡咯烷基替换为和化合物 **2** 的 D 部分相似的取代苯基,以此合成了一系列氨基噻唑衍生物,如图 1 所示。胆碱酯酶活性测试结果表明:大部分化合物在体外均表现出一定的 AChE 抑制活性。构效关系研究表明:当 E 部分的取代基为吡咯烷基, F 部分的取代苯基为 3,4-二甲氧基苯基时,化合物 **3** 对 AChE 的抑制作用最强且具备选择性,半抑制浓度(IC₅₀)为 0.66 $\mu\text{mol/L}$, 优于卡巴拉汀和石杉碱甲。此外,通过分子对接研究了这些化合物与 AChE 的潜在结合模式,结果表明化合物 **3** 与 AChE 的结合能力最强,构象最优,结合能为 -11.27 kcal/mol。因此,化合物 **3** 可能是一个治疗 AD 的潜在候选化合物。

2016 年, Yin 等^[31]以具有 AChE 抑制活性 D-氨基葡萄糖为母核,引入同样具有 AChE 抑制活性的噻唑骨架,在噻唑的 4 号位连接不同的取代基,合成了一系列糖基噻唑衍生物,如图 2 所示。胆碱酯酶活性测试结果表明:大多数化合物均显示出了优于 D-盐酸氨基葡萄糖的 AChE 抑制活性,这表明噻唑部分的引入提高了葡萄糖胺单元的 AChE 抑制活性。其中,含有 4-硝基苯基的化合物 **4** 表现出最佳的 AChE 抑制活性,体外

图 1 氨基噻唑衍生物的设计策略^[28]Fig. 1 Design strategy of aminothiazole derivatives^[28]

AChE 抑制率为 43.21%。基于以上研究,2021 年,Wang 等^[32]以化合物 4 为前体进行了进一步的结构修饰,保留了具有 AChE 抑制活性的关键药效团糖基噻唑部分,在噻唑的 4 号位引入同样具有 AChE 抑制活性的黄酮骨架,合成了一系列氨基噻唑衍生物。构效关系研究表明,当黄酮的 6 号位为硝基时,化合物 5 的 AChE 抑制活性最好,体外 AChE 抑制率为 58.88%, IC_{50} 值为 $19.40 \mu\text{mol/L}$ 。与化合物 4 相比,化合物 5 对 AChE 的抑制作用有所增强,这说明黄酮骨架的引入可以在一定程度上增加化合物对 AChE 的抑制作用。

图 2 糖基噻唑衍生物的设计策略^[31]Fig. 2 Design strategy of glycosyl thiazole derivatives^[31]

2 基于 $A\beta$ 的单靶点设计策略

近年来,金属基疗法在药物领域中展现出了巨大的潜力。以金属为中心的多功能的化学物质可以被用于许多疾病的治疗,特别是抗 AD 的治疗^[33]。金属基疗法利用 β -淀粉样蛋白($A\beta$)N 端高亲和力的金属结合位点的存在,可有效地抑制 $A\beta$ 的聚集并减少其诱导的细胞毒性^[34]。2020 年,Huffman 等^[35]制备了 2 个系列噻唑 Ru(III)配合物 6a~6c 和 7a~7c,如图 3 所示,并对其构效关系进行了分析。利用硫黄素 T(thioflavin T, Th-T)荧光、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)和透射电镜(transmission electron microscope, TEM)3 种检测技术,确定了金属中心周围的对称性对配合物的活性没有显著影响,取代的噻唑配体则是产生 $A\beta$ 聚集抑制活性的主导因素。构效关系研究表明,具有不同取代基的噻唑配体对 $A\beta$ 聚集的抑制活性强弱顺序:2-氨基噻唑 > 2-甲基噻唑 > 噻唑。

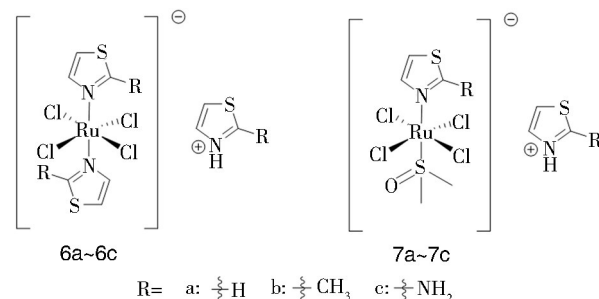


图 3 噻唑 Ru(III)配合物结构

Fig. 3 Structures of thiazole-Ruthenium(III)

3 基于 AChE 和 A β 的双靶点设计策略

A β 的聚集和胆碱能传递的减少是 AD 的 2 个主要标志. 许多研究表明, ACh 的减少和 A β 的聚集是相关的, AChE 在一定程度上会加速 A β 的聚集^[36]. 2020 年, Sağlık 等^[37] 基于多奈哌齐的化学结构, 在噻唑的 2 号位引入 6-甲氧基吲哚片段, 用于与 AChE 的外围阴离子位点 PAS 相结合, 在 4 号位引入取代的苯基片段, 用于与 AChE 的催化活性位点 CAS 相结合, 合成了一系列氨基噻唑衍生物, 如图 4 所示, 并对这些衍生物进行了胆碱酯酶和 A β 聚集抑制能力评价. 构效关系研究表明, 当苯基的 4 号位为硝基时, 化合物 **8** 表现出了最佳的 AChE 抑制活性, IC₅₀ 为 0.026 μ mol/L, 而较弱的丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BuChE) 抑制活性表明其抑制作用具有选择性. 利用 lineweaver-burk 双倒数图研究了该化合物对 AChE 的抑制机制为混合型. 对该化合物的分子对接研究表明, 6-甲氧基吲哚部分和苯基噻唑部分是抑制 AChE 的关键部位, 这些结构负责结合到酶活性位点的 CAS 和 PAS 区域. 此外, 使用 A β ₁₋₄₂ 配体筛选试剂盒评估化合物对 A β ₁₋₄₂ 聚集的抑制作用, 结果表明该化合物可以以不同的速率抑制 A β 的聚集. 因此, 化合物 **8** 可能是一个潜在的双靶点抗 AD 的候选化合物.

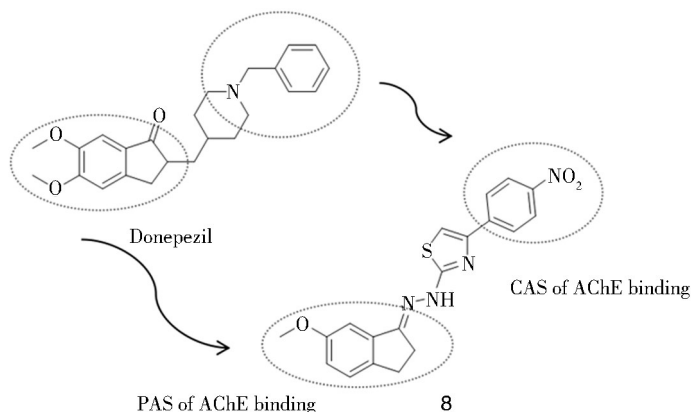


图 4 苯基噻唑衍生物的设计策略^[37]

Fig. 4 Design strategy of phenyl thiazole derivatives^[37]

2022 年, Karaca 等^[38] 基于具有潜在神经保护活性的化合物 **9** 和具有潜在 A β 抑制功能的化合物 **10** 的结构, 选用了 2 个化合物共有的关键活性药效团苯并噻唑作为主体骨架; 基于多奈哌齐能与 AChE 的 CAS 活性位点相互作用的哌啶部分, 选用了与其结构相似的哌啶为修饰基团, 合成了一系列苯并噻唑衍生物, 如图 5 所示. 评价了所有化合物对胆碱酯酶、单胺氧化酶 (MAO) 以及 A β 聚集的抑制作用, 结果表明: 化合物

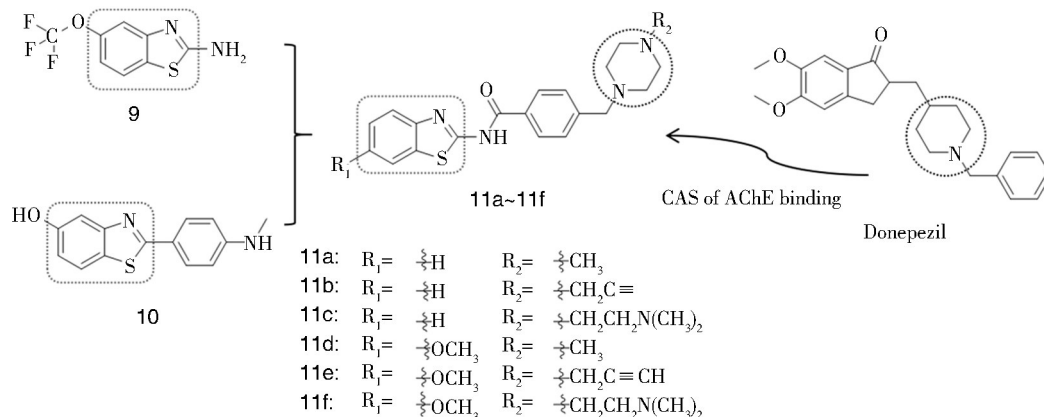


图 5 苯并噻唑衍生物的设计策略^[38]

Fig. 5 Design strategy of benzothiazole derivatives^[38]

11a~11f 对 AChE 和 MAO-B 具有显著的抑制作用,并能有效地抑制 $A\beta$ 的聚集. 构效关系研究表明,当 R_1 为氢, R_2 为二甲氨基乙基时,化合物 **11c** 显示出了最强的 AChE 抑制活性且具有选择性,其 IC_{50} 值为 $0.023 \mu\text{mol/L}$,最佳的单胺氧化酶 B 抑制活性,其 IC_{50} 值为 $0.040 \mu\text{mol/L}$,并能最大限度地抑制 AD 患者大脑中积累的淀粉样斑块的形成.

4 基于 AChE 和氧化应激的双靶点设计策略

抗氧化治疗是 AD 的治疗策略之一. 研究表明:淀粉样斑块的一部分被证明可以产生自由基而引起氧化应激^[8]. 抗氧化治疗可以有效地中和自由基,因此对 AD 有治疗作用. 2021 年, Mekky 等^[39] 基于文献报道的具有显著 AChE 抑制活性的化合物 **4**、**5**、**12** 和 **13** 的结构,保留了这些化合物的噻唑苯基和噻唑黄酮部分,在其左侧换用了具有良好抗氧化活性的吗啉骨架,以此制备了 2 个系列吗啉噻唑衍生物 **14a~14e** 和 **15a~15e**(如图 6 所示). 对这些化合物的 AChE 抑制活性研究表明,与多奈哌齐(抑制率为 92.80%)相比, R 基为 6-氯和 6-溴的化合物 **15b** 和 **15c** 的 AChE 抑制率最高,分别为 72.30% 和 71.50%. 通过 DPPH 法测定化合物 **15b** 和 **15c** 的抗氧化活性,与抗坏血酸(抑制率为 89.50%)相比,化合物 **15b** 和 **15c** 对 DPPH 自由基的清除能力最高,抑制率分别为 84.10% 和 83.20%.

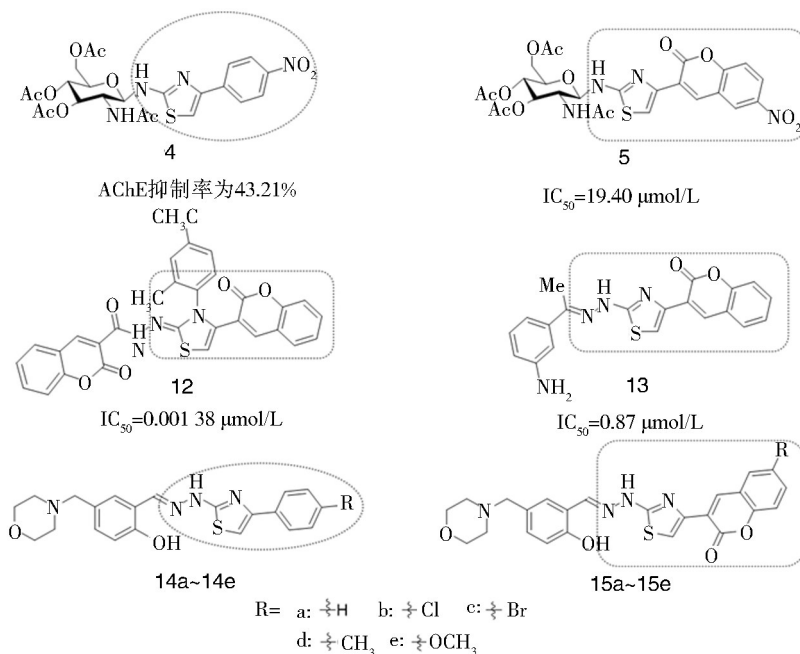


图 6 吗啉噻唑衍生物的设计策略^[39]

Fig. 6 Design strategy of morpholinothiazole derivatives^[39]

5 基于 AChE、 $A\beta$ 和氧化应激的三靶点设计策略

2020 年, Ghotbi 等^[40] 以多奈哌齐为关键模型设计合成了一系列吡啶-噻唑衍生物,该策略是通过双酰胺链将苯基噻唑片段连接到苯基吡啶部分,设计了一个具有 2 个药效团的支架,能够分别与 AChE 的 PAS 和 CAS 活性位点相互作用,如图 7 所示. 对合成的化合物进行 AChE 和 $A\beta$ 聚集抑制能力测评结果表明,大多数化合物对 BuChE 表现出中到低的抑制作用,表明这些化合物对 AChE 具有选择性地抑制作用. 构效关系研究表明,具有卤素的化合物显示出了更好的 AChE 抑制活性,当 R 基为氟和溴时,化合物 **16a** 和 **16b** 的 AChE 抑制活性最好, IC_{50} 值分别为 $0.40 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.69 \mu\text{mol/L}$. 酶动力学和分子对接研究的结果表明化合物 **16a** 和 **16b** 是混合型 AChE 抑制剂,可以与 AChE 的 PAS 和 CAS 活性位点相互作用. 此外,化合物 **16a** 和 **16b**(抑制率分别为 20.38% 和 42.66%)还显示出了优于多奈哌齐(抑制率为 14.70%)的 $A\beta$ 聚集抑制的作用. 氧化损伤模型测试

结果表明,化合物 **16b** 和 **16c** 是对 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞氧化损伤有效的神经保护剂。

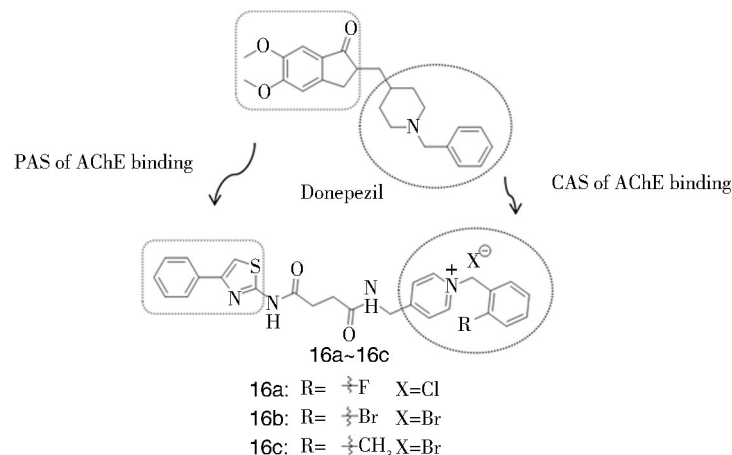


图 7 吡啶噻唑衍生物的设计策略^[40]

Fig. 7 Design strategy of pyridine-thiazole derivatives^[40]

2022 年, Kumar 等^[41]以具有抗氧化和 AChE 抑制作用的查尔酮为母核, 引入了具有 $\text{A}\beta$ 聚集抑制作用的苯并噻唑支架, 合成了一系列吡唑-苯并噻唑衍生物, 如图 8 所示, 对所合成的化合物的胆碱酯酶抑制作用、抗氧化能力、 $\text{A}\beta$ 聚集抑制作用以及体外血脑屏障渗透性进行了评价。构效关系研究表明, 含有 3,4-二甲氧基的化合物 **17a** 显示出了最强的 AChE 抑制作用, IC_{50} 值为 $8.69 \mu\text{mol/L}$ 。通过 DPPH 法测定化合物的抗氧化活性, 化合物 **17a** 表现出了明显的 DPPH 自由基的清除能力。分子对接研究表明, 化合物 **17a** 可通过氢键作用力和疏水作用力与 AChE 活性位点氨基酸良好地相互作用。此外, 化合物 **17a** 还显示出良好的 $\text{A}\beta$ 聚集抑制的作用和血脑屏障通过性。因此, 化合物 **17a** 可能作为进一步开发抗 AD 药物的先导化合物。

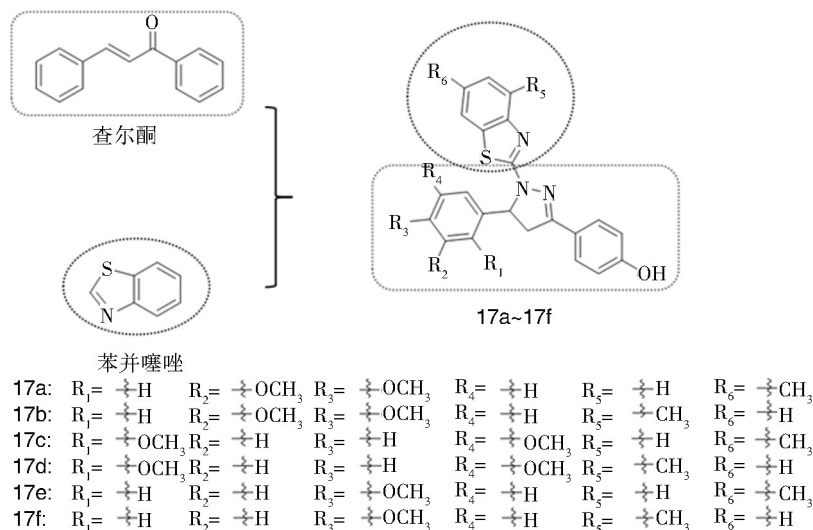


图 8 吡唑-苯并噻唑衍生物的设计策略^[41]

Fig. 8 Design strategy of pyrazol-benzo thiazole derivatives^[41]

6 结论

基于中枢胆碱能假说设计胆碱酯酶抑制剂仍然是目前 AD 治疗最流行的策略之一。本文综述了近年来具有抗 AD 功能的噻唑衍生物的设计策略及构效关系, 这对开发具有抗 AD 功能的新型噻唑衍生物具有重

要的指导意义. 随着技术的不断进步, 利用计算辅助药物设计程序来筛选含有噻唑结构的活性小分子化合物也是药物设计的策略之一. 在今后的研究中, 结合计算机辅助药物设计技术及构效关系研究将是开发具有高活性、低毒、良好药代动力学性质的高效抗 AD 先导化合物及候选药物的重要方向.

参 考 文 献:

- [1] OKELLO E J, MATHER J. Comparative kinetics of acetyl- and butyryl-Cholinesterase inhibition by green tea catechins |relevance to the symptomatic treatment of Alzheimer's disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4). DOI: 10.3390/nu12041090.
- [2] JAHN H. Memory loss in Alzheimer's disease[J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2013, 15(4):445-454. DOI: 10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn.
- [3] FORSTL H, KURZ A. Clinical features of Alzheimer's disease[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1999, 249(6):288-290. DOI: 10.1007/s004060050101.
- [4] TAHAMI M A, BYRNES M J, WHITE L A, et al. The humanistic and economic burden of Alzheimer's disease[J]. *Neurology and Therapy*, 2022, 11(2):525-551. DOI: 10.1007/s40120-022-00335-x.
- [5] SCHNEIDER L S. A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease[J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2000, 2(2):111-128. DOI: 10.31887/DCNS.2000.2.2/lshneider.
- [6] BARAGE S H, SONAWANE K D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease[J]. *Neuropeptides*, 2015, 52:1-18. DOI: 10.1016/j.npep.2015.06.008.
- [7] MACCIONI R B, FARIAS G, MORALES I, et al. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease[J]. *Archives of Medical Research*, 2010, 41(3):226-231. DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.03.007.
- [8] BAI R, GUO J, YE X Y, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease[J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 77:101619. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101619.
- [9] AYTUN S, LEI P, BUSH A I. Metallostasis in Alzheimer's disease[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, 62:76-89. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.558.
- [10] HENEKA M T, O'BANION M K, TERWEL D, et al. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2010, 117(8):919-947. DOI: 10.1007/s00702-010-0438-z.
- [11] LIU Z, ZHANG A, SUN H, et al. Two decades of new drug discovery and development for Alzheimer's disease[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(10):6046-6058. DOI: 10.1039/C6RA26737H.
- [12] WATKINS P B, ZIMMERNAN H J, KNAPP M J, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease[J]. *JAMA*, 1994, 271(13):992-998. DOI: 10.1001/jama.1994.03510370044030.
- [13] JU Y, TAM K Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(3):543-549. DOI: 10.4103/1673-5374.320970.
- [14] DIGHE S N, DEORA G S, DE LA MORA E, et al. Discovery and structure-activity relationships of a highly selective butyrylcholinesterase inhibitor by structure-based virtual screening[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(16):7683-7689. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00356.
- [15] LI Q, XING S, CHEN Y, et al. Discovery and biological evaluation of a novel highly potent selective butyrylcholinesterase inhibitor[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(17):10030-10044. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01129.
- [16] RANA M, PAREEK A, BHARDWAJ S, et al. Aryldiazquinoline based multifunctional small molecules for modulating A β 42 aggregation and cholinesterase activity related to Alzheimer's disease[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(48):28827-28837. DOI: 10.1039/D0RA05172A.
- [17] SANG Z, WANG K, DONG J, et al. Alzheimer's disease: Updated multi-targets therapeutics are in clinical and in progress[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 238:114464. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114464.
- [18] GUMUS M, YAKAN M, KOCA I. Recent advances of thiazole hybrids in biological applications[J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2019, 11(15):1979-1998. DOI: 10.4155/fmc-2018-0196.
- [19] 冯媛媛, 宋梦秋, 武文龙, 等. 2-苯基噻唑-香豆素衍生物的合成与抗肿瘤活性研究[J]. *化学研究与应用*, 2022, 34(6):1362-1368. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1656.2022.06.018.
- [20] 马太贵, 李心怡, 周阿康, 等. 芳基噻唑胺类化合物合成及其抑菌活性研究[J]. *化学研究与应用*, 2023, 35(1):107-112. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1656.2023.01.014.
- [21] 刘大川, 吴成柱, 霍强, 等. 二甲吡啶联苯并噻唑的合成及抗惊厥活性研究[J]. *广州化工*, 2019, 47(12):53-56. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9677.2019.12.023.
- [22] 张强强, 刘新泳. 新型 4-噻唑烷酮衍生物及其抗病毒活性研究进展[J]. *药学进展*, 2012, 36(9):394-399. DOI: 10.

- 3969/j. issn. 1001-5094. 2012. 09. 002.
- [23] QIAN J J, ZOU J P, LIU S M, et al. Synthesis, characterization, crystal structure, and cholinesterase inhibitory activity of 2-phenylthiazole derivatives[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2023,1282:135248. DOI: 10.1016/j. molstruc. 2023. 135248.
- [24] MATSUNAGA Y, TANAKA T, YOSHINAGA K, et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: comparison with cisapride, itopride, and mosapride[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 2011,336(3):791-800. DOI: 10.1124/jpet. 110. 174847.
- [25] 张蝶. 地黄饮子对 APP/PS1 小鼠突触功能及胆碱能系统的保护机制[D]. 北京中医药大学, 2019.
- [26] ZOU J P, QIAN J J, LIU S M, et al. Design, synthesis, biological evaluation and molecular dynamics simulations study of genistein-O-1,3,5-Triazine derivatives as multifunctional anti-alzheimer agents[J]. *ChemistrySelect*, 2022, 7(47):e202203997. DOI: 10.1002/slct. 202203997.
- [27] 栾剑,杨心悦. 阿尔茨海默病的发病机制和药物研发进展[J]. *中国合理用药探索*, 2022,19(5):11-16. DOI: 10.3969/j. issn. 2096-3327. 2022. 05. 003.
- [28] XU Y, JIAN M M, HAN C, et al. Design, synthesis and evaluation of new 4-arylthiazole-2-amine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020,30(6):126985. DOI: 10.1016/j. bmcl. 2020. 126985.
- [29] 马正月,杨琦,张元功,等. N-酰基-4-苯基噻唑-2-胺类衍生物的设计、合成及其乙酰胆碱酯酶抑制活性研究[J]. *药学报*, 2014,49(6):813-818. DOI:10.16438/j. 0513-4870. 2014. 06. 019.
- [30] SONMEZ F, ZENGİN KURT B, GAZIOĞLU I, et al. Design synthesis and docking study of novel coumarin ligands as potential selective acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, 32(1): 285-297. DOI: 10.1080/14756366. 2016. 1250753.
- [31] YIN L, CHENG F C, LI Q X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel C1-glycosyl thiazole derivatives as acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Journal of chemical research*, 2016,40(9):545-548. DOI: 10.3184/174751916X14711768865726.
- [32] WANG Y X, LIU S H, SHAO Z B, et al. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activities of novel glycosyl coumarylthiazole derivatives[J]. *Journal of chemical research*, 2021,45(5-6):359-364. DOI: 10.1177/1747519820948358.
- [33] LIU H, QU Y, WANG X. Amyloid β -targeted metal complexes for potential applications in Alzheimer's disease[J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2018,10(6):679-701. DOI: 10.4155/fmc-2017-0248.
- [34] VALENSIN D, GABBIANI C, MESSORI L. Metal compounds as inhibitors of β -amyloid aggregation. Perspectives for an innovative metallotherapeutics on Alzheimer's disease[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2012,256(19-20):2357-2366. DOI: 10.1016/j. ccr. 2012. 04. 010.
- [35] HUFFMAN S E, YAWSON G K, FISHER S S, et al. Ruthenium(III) complexes containing thiazole-based ligands that modulate amyloid- β aggregation[J]. *Metallomics*, 2020,12(4):491-503. DOI: 10.1039/d0mt00054j.
- [36] ALVAREZ A, OPAZO C, ALARCON R, et al. Acetylcholinesterase promotes the aggregation of amyloid-beta-peptide fragments by forming a complex with the growing fibrils[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1997,272(3):348-361. DOI: 10.1006/jmbi. 1997. 1245.
- [37] SAĞLIK B N, LEVENT S, OSMANIYE D, et al. Design, synthesis, and biological activity evaluation of new donepezil-like compounds bearing thiazole ring for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Crystals*, 2020,10(8):637. DOI: 10.3390/cryst10080637.
- [38] KARACA S, OSMANIYE D, SAĞLIK B N, et al. Synthesis of novel benzothiazole derivatives and investigation of their enzyme inhibitory effects against Alzheimer's disease[J]. *RSC Advances*, 2022,12(36):23626-23636. DOI: 10.1039/D2RA03803J.
- [39] MEKKY A E M, SANAD S M H, EL-IDREESY T T. New thiazole and thiazole-chromene hybrids possessing morpholine units: Piperazine-mediated one-pot synthesis of potential acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Synthetic Communications*, 2021,51(21):3332-3344. DOI: 10.1080/00397911. 2021. 1970774.
- [40] GHOTBI G, MAHDAVI M, NAJAFI Z, et al. Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of novel dual-acting thiazole-pyridiniums inhibiting acetylcholinesterase and beta-amyloid aggregation for Alzheimer's disease[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020,103:104186. DOI: 10.1016/j. bioorg. 2020. 104186.
- [41] KUMAR H, GOYAL A, KUMAR N, et al. Design, Synthesis, and biological evaluation of pyrazolo-benzothiazole derivatives as a potential therapeutic agent for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2022,31(11):1931-1947. DOI: 10.1007/s00044-022-02953-4.

(责任编辑:梁俊红)