

DOI: 10.3969/j.issn.2096-8248.2026.01.008

引用格式: 史大华, 韩抒彤, 张钊源, 等. 2-氨基噻唑衍生物的合成、表征及其胆碱酯酶抑制活性研究[J]. 江苏海洋大学学报(自然科学版), 2026, 35(1): 66-73.

2-氨基噻唑衍生物的合成、表征及其胆碱酯酶抑制活性研究

史大华, 韩抒彤, 张钊源, 洪伟, 贺燃, 胡鹏鸿, 曹垚垚

(江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005)

摘要: 为探寻新型胆碱酯酶抑制剂, 设计合成了 7 个 2-氨基噻唑衍生物, 并通过 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR 和 HRMS 表征了化合物的结构, 随后评估了胆碱酯酶抑制潜力。采用 Ellman 法测定结果显示, 在浓度为 $100\ \mu\text{mol/L}$ 时, 7 种 2-氨基噻唑衍生物中有两种对乙酰胆碱酯酶的抑制率超过 50%。分子对接研究表明, 化合物 **4g** 与乙酰胆碱酯酶的催化活性位点和外周阴离子位点均能形成稳定的相互作用。此外, 通过紫外-可见光谱法对化合物 **4g** 的金属螯合能力展开研究, 证实其具备螯合 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 的能力。因此, 化合物 **4g** 作为一种颇具潜力的多靶点药物, 兼具胆碱酯酶抑制活性与生物金属螯合特性, 有望成为治疗阿尔茨海默病的潜在药物。

关键词: 2-氨基噻唑衍生物; 胆碱酯酶抑制剂; 金属离子螯合物; 阿尔茨海默病

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 2096-8248(2026)01-0066-08

Synthesis, characterization and cholinesterase inhibitory activities of 2-amino thiazole derivatives

SHI Dahua, HAN Shutong, ZHANG Zhaoyuan, HONG Wei, HE Ran, HU Penghong, CAO Yaoyao
(School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China)

Abstract: In pursuit of novel cholinesterase inhibitors, seven 2-amino thiazole derivatives were synthesized. The structures of these compounds were characterized by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, and HRMS. According to the Ellman's assay, two of the seven 2-amino thiazole derivatives exhibited over 50% inhibition of acetylcholinesterase at a concentration of $100\ \mu\text{mol/L}$. Molecular docking studies showed stable interactions of compound **4g** with both the catalytic active site and the peripheral anion site of the enzyme. Additionally, the metal chelating capabilities of compound **4g** were investigated through ultraviolet-visible spectroscopy, confirming its ability to chelate Cu^{2+} and Zn^{2+} ions. Consequently, compound **4g** emerges as a promising multi-target agent, possessing both cholinesterase inhibitory activity and biometal chelating properties, thereby positioning it as a potential therapeutic candidate for the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: 2-amino thiazole derivatives; cholinesterase inhibitors; metal ion chelate; Alzheimer's disease

收稿日期: 2025-01-27; 修订日期: 2025-04-16

作者简介: 史大华, 教授, 博士, 研究方向为药物化学, (E-mail) shidahua@jou.edu.cn.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种不可逆的神经退行性疾病, 其特征为认知能力进行性下降, 同时伴有多种精神和行为障碍^[1]。该疾病严重影响患者日常生活, 降低其生活质量, 损害身体机能, 危及身体健康。全球约有 5 000 万人受 AD 困扰, 据预测, 到 2050 年这一数字将飙升至 1.07 亿^[2]。阿尔茨海默病患者数量不断增加, 需要大量医疗资源, 给社会医疗保健系统带来压力, 也给社会造成沉重的经济负担^[3]。AD 切发病机制尚未完全明晰, 涵盖多种假说, 如 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 假说^[4]、tau 蛋白假说^[5]、胆碱能假说^[6]、神经炎症假说^[7]、线粒体功能障碍^[8]以及氧化应激假说^[9]。目前, 临床治疗 AD 的首要选择是使用乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂。在抗阿尔茨海默病药物领域, 存在多种乙酰胆碱酯酶抑制剂, 包括多奈哌齐^[10]、卡巴拉汀^[11]、加兰他敏^[12]和他克林^[13] (他克林因具有肝毒性和胃肠道不适等严重不良反应已退市^[14])。然而, 这些药物无法阻止中枢胆碱能神经元的持续恶化和丧失, 其治疗效果会随时间逐渐减弱。此外, 其潜在的抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性, 减少乙酰胆碱的分解, 从而提高大脑中乙酰胆碱的水平, 一定程度上改善 AD 患者的认知功能和症状等方面的益处常因不良反应而受限。因此, 鉴于 AD 发病机制的复杂性, 在设计新型抗 AD 药物时, 采用多靶点导向配体 (MTDL) 策略势在必行^[15]。

噻唑环是一种重要的含硫和氮的五元杂环, 由于其在药物研发和医学研究领域广泛存在且应用价值高, 因而研究其具有重要意义^[16]。研究表明, 噻唑衍生物具有多种生物活性, 包括抗炎、抗结核、抗菌、抗癌、抗疟疾和抗真菌等活性^[17-19]。课题组前期设计并合成了一系列 2-苯基噻唑-1, 3, 5-三嗪衍生物作为抗 AD 药物^[20]。体外酶抑制活性实验表明, 大多数化合物对 AChE 或丁酰胆碱酯酶 (BuChE) 具有中等到良好的抑制作用。其中, 化合物 I (2-(4-((4-氯-6-硫代吗啉代-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)苯基)噻唑-4-羧酸乙酯) (见图 1) 对 AChE ($IC_{50}=0.26 \mu\text{mol/L}$) 和 BuChE ($IC_{50}=0.78 \mu\text{mol/L}$) 的抑制活性最佳, 有潜力成为新型抗 AD 药物的先导化合物。课题组还开发了一系列用于治疗 AD 的 2-苯基噻唑衍生物^[21]。其中, 化合物 II (2-(4-((5-(4-苄基环己基)戊基)氧基)苯基)噻唑-4-羧酸乙酯) (见图

2) 对 AChE ($IC_{50}=5.19 \mu\text{mol/L}$) 和 BuChE ($IC_{50}=5.83 \mu\text{mol/L}$) 的抑制效果最佳, 且能与 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 等金属离子发生螯合。2-氨基噻唑是合成各类药物的重要中间体。2-氨基噻唑作为合成多种药物的关键中间体, 其衍生物已被证实具有胆碱酯酶抑制活性^[22-23]。基于前期研究, 本文设计并评价了一系列新结构 2-氨基噻唑衍生物作为胆碱酯酶抑制剂和金属螯合剂, 以进一步探索其抗阿尔茨海默病抑制潜力。

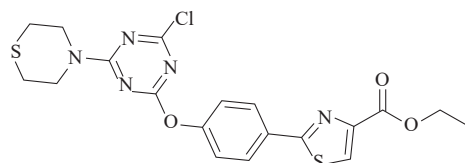


图 1 化合物 I

Fig. 1 Compound I

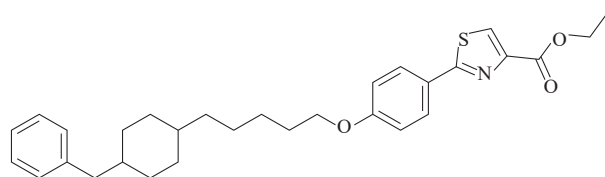


图 2 化合物 II

Fig. 2 Compound II

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

所有化合物均通过硅胶柱色谱法获得。采用薄层色谱法 (TLC) 检测反应是否完成。通过红外光谱 (IR)、核磁共振 (NMR) 以及高分辨质谱 (HRMS) 分析对化合物进行结构鉴定, 所有实验结果均证实了目标结构的准确性。

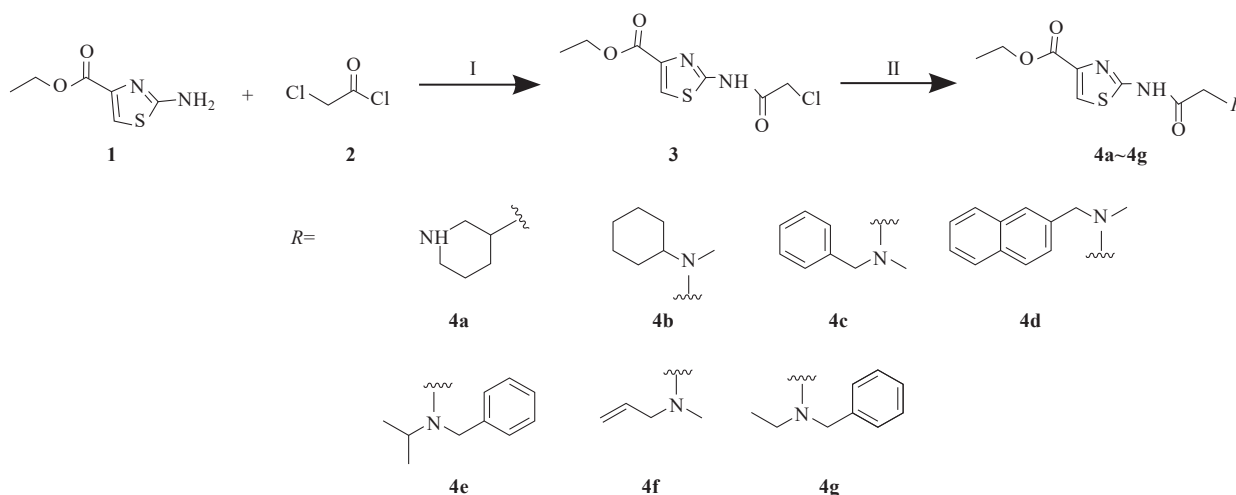
红外光谱仪 (Tensor27, Bruker); 核磁共振波谱仪 (Avance500 MHz, Bruker); 单晶衍射仪 (SMART APEX II, Bruker); 多功能酶标仪 (Synergy Neo2, BioTek)。

乙酰胆碱酯酶 (来自电鳗)、丁酰胆碱酯酶 (来自马血清)、碘化硫代乙酰胆碱 (ATCI) 和 DNS 购自 sigma 公司。其余试剂均为分析纯, 购自国药集团试剂有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 目标化合物的合成路线

目标化合物 2-氨基噻唑衍生物 4a~4g 的合成路线如图 3 所示。



试剂和条件: (I) 三乙胺, 二氯甲烷 (DCM), 40 °C, 3 h, 回流; (II) 碳酸铯, 胺类化合物, *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF), 55 °C, 3 h。

图3 2-氨基噻唑衍生物 4a~4g 的合成路线

Fig. 3 Synthesis route of 2-aminothiazole derivatives 4a—4g

1.2.2 目标化合物的合成方法

化合物 4a~4g 的合成。目标化合物 4a~4g 按照图 3 所示进行合成。取 7.5 g (43.55 mmol) 的 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯^[24]置于圆底烧瓶中, 在三乙胺存在下, 以二氯甲烷 (DCM) 为溶剂, 低温 -20 °C 下缓慢滴加 10.41 mL (130.66 mmol) 的氯乙酰氯, 待滴加完毕后转至 40 °C 回流反应 3 h 得粗品 2-(2-氯乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯 (3), 通过薄层色谱检测反应是否完成, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取反应液, 多次萃取合并有机相, 无水硫酸镁除水干燥后旋蒸浓缩, 通过柱层析进行分离纯化, 洗脱剂体积比为石油醚:乙酸乙酯=10:1, 得到 9.45 g 白色微黄固体 2-(2-氯乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯 (3), 产率 87.25%。

取 200 mg (0.85 mmol) 的 2-(2-氯乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯 (3) 和 232.07 mg (1.70 mmol) 的碳酸钾, 以 DMF 为溶剂, 在室温下将胺类化合物缓慢滴加到反应液中。滴加完毕后, 将混合物转移至 55 °C 充分反应。通过薄层色谱 (TLC) 法监测反应, 待反应结束后, 加 10 mL 水淬灭。用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取反应体系, 无水硫酸镁干燥萃取后的有机相, 过滤并在减压条件下蒸除溶剂。残留物通过柱色谱法纯化, 得到 2-氨基噻唑衍生物 4a~4g。

1.2.3 胆碱酯酶抑制活性

采用 Ellman 比色法, 测试化合物 4a~4g 的乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性^[25]。使用多奈哌齐为阳性对照。所有样品均重复测定 3 次, 结果

表示为平均值 ± 标准差。

1.2.4 金属离子螯合实验研究

运用紫外-可见光谱法, 对化合物 4g 与锌离子 (Zn²⁺)、铜离子 (Cu²⁺) 和亚铁离子 (Fe²⁺) 的螯合能力展开详细研究。测定化合物 4g 在存在及不存在 Zn²⁺, Cu²⁺ 和 Fe²⁺ 时的紫外吸收情况, 波长范围为 200~400 nm^[26]。

1.2.5 分子对接研究

电鳗乙酰胆碱酯酶 (eeAChE) 的 PDB 结构 (PDB ID: 4EY7) 取自 RCSB 蛋白质数据库 (网址为 <http://www.rcsb.org/pdb>)。使用分子对接软件 Autodock 4.2.3 进行对接研究, 对接参数设置为默认值^[27-28]。

1.2.6 ADME 预测

通过 SwissADME 在线服务器 (网址为 <http://www.swissadme.ch/>) 评估目标化合物的 ADME 性质^[29]。

1.2.7 统计学研究

使用 Ellman 法测定胆碱酯酶抑制活性, 采用 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析。实验所得数据以至少 3 次独立重复实验的平均值 ± 标准差表示。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的结构表征

合成的目标化合物通过红外光谱、核磁共振和高分辨质谱确定其结构。

(1) 2-(2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯 (4a)。黄色油状液体, 收率: 53%。FT-IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3 135, 1 620, 1 398, 1 294,

1 138, 1 062, 955, 861, 763, 525; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.86 (s, 1H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 2.88~2.63 (m, 2H), 2.23~2.06 (m, 1H), 1.85 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.80~1.71 (m, 2H), 1.66 (tt, $J=11.1, 3.6$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ : 169.9, 161.9, 157.5, 141.4, 122.5, 62.5, 61.6, 54.6, 52.4, 32.1, 31.1, 25.4, 19.4。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 312.138 2, 实测值为 312.138 1。

(2) 2-(2-(环己基(甲基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4b)。黄色油状液体, 收率: 53%。 FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 434, 2 933, 2 956, 2 026, 1 717, 1 533, 1 219, 1 098; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.85 (s, 1H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.30~1.12 (m, 10 H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), δ : 171.0, 161.5, 157.4, 141.8, 122.2, 63.5, 61.4, 56.7, 39.7, 25.9, 25.7, 14.3。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 为 348.135 8, 实测值为 348.136 0。

(3) 2-(2-(苄基(甲基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4c)。黄色油状液体, 收率: 45%。 FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 138, 1 621, 1 398, 1 143, 1 060, 952, 521; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.84 (s, 1H), 7.38~7.29 (m, 5H), 4.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ : 169.7, 161.5, 157.2, 141.7, 136.7, 129.3, 128.7, 127.8, 122.3, 62.4, 61.4, 59.1, 43.8, 14.3。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 为 356.104 3, 实测值为 356.104 5。

(4) 2-(2-(甲基(萘-2-基甲基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4d)。黄色油状液体, 收率: 48%。 m.p. 139.3~141.3 $^{\circ}\text{C}$; FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 445, 3 274, 2 025, 1 729, 1 527, 1 197, 1 089, 778; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 10.11 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.82~7.75 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), δ : 169.5, 161.4, 156.9, 133.9, 132.5, 132.1,

128.9, 128.8, 128.2, 126.8, 126.0, 125.1, 123.6, 122.2, 61.3, 60.4, 59.4, 44.5, 14.3。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 384.138 2, 实测值为 384.138 3。

(5) 2-(2-(苄基(异丙基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4e)。黄色油状液体, 收率: 50%。 FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 125, 1 697, 1 628, 1 533, 1 400, 1 150, 1 064, 954, 756, 523; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 10.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.21~7.16 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.04 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), δ : 170.9, 161.5, 157.1, 137.4, 129.3, 128.7, 127.6, 122.2, 61.3, 56.5, 52.9, 52.4, 18.2, 14.3。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 362.153 8, 实测值为 362.154 2。

(6) 2-(2-(烯丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4f)。黄色油状液体, 收率: 43%。 FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 138, 1 624, 1 396, 1 143, 1 069, 947, 855, 760, 521; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 10.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.90~5.79 (m, 1H), 5.22 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.13 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), δ : 169.9, 161.5, 157.3, 141.8, 133.8, 122.2, 119.5, 61.4, 61.0, 43.4, 14.3。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 284.106 9, 实测值为 284.107 5。

(7) 2-(2-(苄基(乙基)氨基)乙酰胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(4g)。黄色油状液体, 收率: 54%。 FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3 134, 1 702, 1 626, 1 533, 1 403, 1 290, 1 213, 1 143, 1 060, 956, 857, 751, 528; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 10.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32~7.30 (m, 4H), 7.25~7.22 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), δ : 170.4, 161.5, 157.2, 141.8, 136.8, 129.4, 128.7, 127.7, 122.2, 61.4, 59.3, 56.3, 49.7, 14.3, 11.9。 HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 348.138 2, 实测值为 348.138 6。

2.2 胆碱酯酶抑制活性

采用 Ellman 法对新合成的目标化合物 4a~4g

体外抑制电鳗乙酰胆碱酯酶 (*eeAChE*) 的活性进行了测定(见表1)。在浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时, 化合物 **4e** 和 **4g** 对 *eeAChE* 的抑制率超过 60%, 与多奈哌齐 (IC_{50} 为 0.036 $\mu\text{mol/L}$) 相比, 化合物 **4g** 对 *eeAChE* 表现出一定程度的抑制作用, 其 IC_{50} 值为 0.252 $\mu\text{mol/L}$ 。如图 4 所示, 该化合物对 *eeAChE* 的抑制作用呈剂量依赖性。尽管化合物 **4g** 对 *eeAChE* 的抑制效果较好, 但其对马丁酰胆碱酯酶 (*eqBuChE*) 的活性较弱, 在 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下抑制率不超过 50%, 该系列化合物表现出对 *eeAChE* 具有出色的选择性。此外, 研究发现, 与含有脂肪链取代基的化合物相比, 化合物 **4e** 和 **4g** 中苯环的存在使其具有更优的胆碱酯酶抑制活性, 这表明 *R* 基团对这些抑制特性有显著影响。

表 1 目标化合物的胆碱酯酶抑制活性
Table 1 Cholinesterase inhibitory activity of target compounds

化合物	<i>R</i> 基	抑制率 ^a /%		半数抑制浓度 IC_{50} ^b / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
		电鳗乙酰胆碱酯酶 (<i>eeAChE</i>)	马丁酰胆碱酯酶 (<i>eqBuChE</i>)	电鳗乙酰胆碱酯酶 (<i>eeAChE</i>)
4a		44.34	22.23	
4b		39.28	14.89	
4c		31.34	45.56	
4d		35.64	10.56	
4e		60.38	37.89	0.38±0.11
4f		28.80	44.44	
4g		67.65	22.22	0.25±0.03
多奈哌齐		96.72	94.85	0.054±0.006

注: a 表示浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时的抑制率(结果为平均值); b 表示电鳗乙酰胆碱酯酶的半数抑制浓度(3 次实验的平均值 \pm 标准差)。

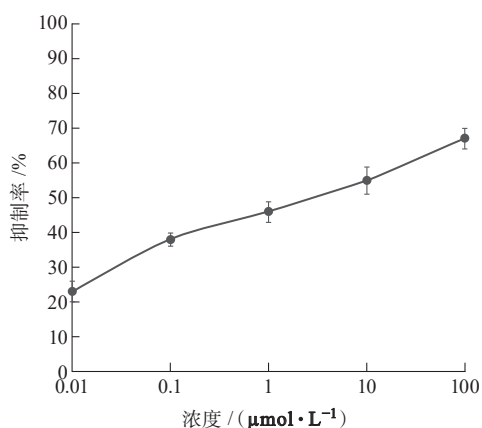


图 4 化合物 **4g** 对 *eeAChE* 的剂量依赖性抑制作用
Fig. 4 Dose-dependent inhibition of **4g** against *eeAChE*

2.3 金属螯合研究

将化合物 **4g**、氯化锌 (ZnCl_2)、五水硫酸铜 ($\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 和氯化亚铁 (FeCl_2) 分别溶解于浓度为 125 $\mu\text{mol/L}$ 的甲醇溶液中。随后, 利用紫外-可见光谱法评估抑制胆碱酯酶活性最强的 **4g** 螯合这些生物金属的能力(见图 5)。向化合物 **4g** 中加入锌离子 (Zn^{2+})、铜离子 (Cu^{2+}) 和亚铁离子 (Fe^{2+}) 后, 可观察到吸收强度明显降低。值得注意的是, 向化合物 **4g** 中加入硫酸铜 (CuSO_4) 和氯化锌 (ZnCl_2) 后, 吸收峰发生了显著的红移, 从 255 nm 移至 265 nm, 这表明化合物 **4g** 与铜离子和锌离子形成了络合物。此外, 加入硫酸铜和氯化锌后出现了明显的减色效应, 进一步证实了这种相互作用。因此, 可以推测化合物 **4g** 有潜力作为一种多靶点配体, 不仅能够抑制乙酰胆碱酯酶, 还能有效螯合生物金属离子。

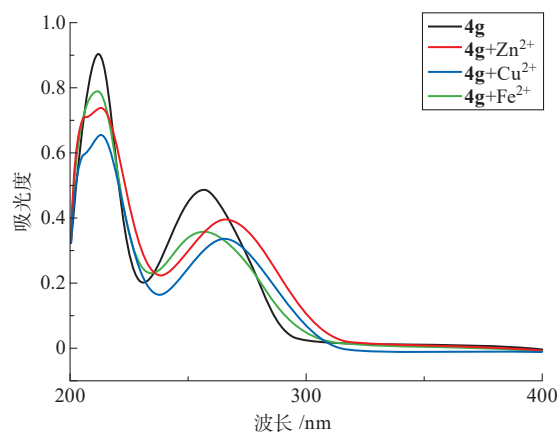
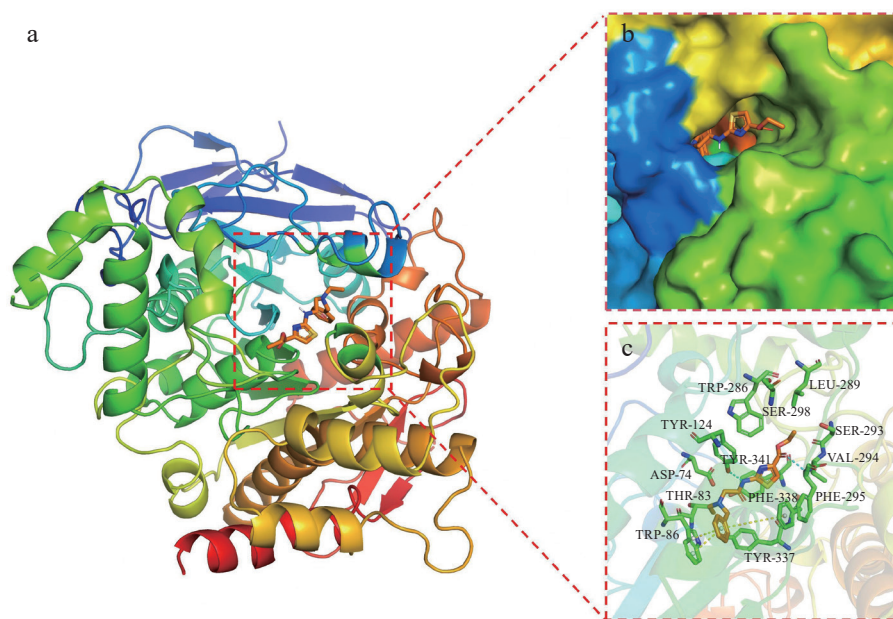


图 5 化合物 **4g** 与不同金属离子作用的紫外-可见吸收光谱
Fig. 5 UV-Vis absorption spectra of compound **4g** interacting with different metal ions

2.4 分子对接分析

对 AChE 表现出最强抑制活性的化合物 **4g**, 使用 AutoDock 软件与 AChE (PDB ID: 4EY7) 进行对接分析。该化合物与乙酰胆碱酯酶的催化活性位点 (CAS) 和外周阴离子位点 (PAS) 均发生相互作用 (见图 6)。具体而言, 它与色氨酸 86 (TRP-86) 和

苯丙氨酸 338 (PHE-338) 形成 $\pi-\pi$ 相互作用, 同时与酪氨酸 341 (TYR-341) 和酪氨酸 124 (TYR-124) 形成氢键。据报道, 与 PAS 相互作用的 AChE 抑制剂能够干扰 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的聚集^[30]。因此, 化合物 **4g** 可能具有抑制 $A\beta$ 聚集的活性。



注: 氢键用蓝色虚线表示, $\pi-\pi$ 相互作用用黄色虚线表示。

图 6 AChE 与化合物 **4g** 的对接结果分析

Fig. 6 Docking results analysis of AChE with compound **4g**

2.5 ADME 预测分析

药物的理化性质对于其在体内发挥有效作用至关重要。就抗阿尔茨海默病药物而言, 胆碱酯酶抑制剂必须能够通过胃肠道, 并穿透血脑屏障 (BBB), 才能到达中枢神经系统 (CNS) 内的作用靶点^[31]。为评估合成化合物 (**4a~4g**) 的适用性, 使

用 ADMETlab 计算工具, 该工具可基于亲脂性、氢键形成能力、可旋转键数量和拓扑极性表面积来预测化合物的理化性质。受试化合物 **4a~4g** 的计算理化参数以及 ADME (吸收、分布、代谢和排泄) 特性列于表 2 中。

表 2 通过 ADMETlab 计算得到的 **4a~4g** 的理化参数及 ADME 性质

Table 2 Physicochemical parameters and ADME properties of **4a~4g** calculated by ADMETlab

参数类型	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
相对分子质量	311.13	325.15	333.11	383.13	361.15	283.10	347.13
氢键供体	1	1	1	1	1	1	1
氢键受体	6	6	6	6	6	6	6
可旋转键	7	8	9	9	10	9	10
脂水分配系数	3.359	3.689	3.194	3.952	3.676	2.571	3.488
pH 7.4 下的分配系数	3.185	3.287	3.119	3.579	3.366	2.615	3.312
拓扑极性表面积 /Å ²	71.53	71.53	71.53	71.53	71.53	71.53	71.53
20% 生物利用度	优秀	优秀	优秀	优秀	中等	优秀	中等
稳态分布容积	2.798	1.970	2.380	1.979	2.541	1.723	2.171
血脑屏障通透性	较差	中等	优秀	优秀	优秀	较差	中等
Lipinski 五规则	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合

注: 1 Å=0.1 nm

值得注意的是,所有合成的化合物均符合Lipinski五规则,这表明他们具有良好的胃肠道吸收特性。此外,大多数2-氨基噻唑衍生物显示出穿透血脑屏障的潜力。尤其值得一提的是,具有最佳乙酰胆碱酯酶抑制活性的化合物**4g**表现出中等的血脑屏障穿透能力。

3 结论

综上所述,本研究设计并合成了7种新型2-氨基噻唑衍生物,其结构经 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, 和 HRMS 确证。随后,采用Ellman法评估了这些化合物对胆碱酯酶的抑制潜力。结果显示,化合物**4g**对乙酰胆碱酯酶(AChE)表现出最强的抑制作用,且具有较高的选择性。分子对接研究显示,化合物**4g**能稳定地与AChE的催化活性位点(CAS)和外周阴离子位点(PAS)相互作用。此外,紫外-可见光谱分析表明,化合物**4g**具有出色的金属螯合性能,能有效螯合铜离子(Cu^{2+})和锌离子(Zn^{2+})。因此,化合物**4g**作为一种多靶点配体极具潜力,为阿尔茨海默病的治疗提供了一种全新的策略。

参考文献:

- [1] OGBODO J O, AGBO C P, NJOKU U O, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis and therapeutic interventions [J]. *Current Aging Science*, 2022, 15 (1): 2-25.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *The Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590.
- [3] LUO Zhiwei, HE Xin, LV Hui, et al. Changing profiles of the burden of Alzheimer's disease and other dementias attributable to smoking in the belt and road initiative countries: a secondary analysis of global burden of disease 2019 [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (6): e27935.
- [4] BARRON D P, GUO Zhefeng. The supersaturation perspective on the amyloid hypothesis [J]. *Chemical Science*, 2024, 15 (1): 46-54.
- [5] THAL D R, TOME S O. The central role of tau in Alzheimer's disease: from neurofibrillary tangle maturation to the induction of cell death [J]. *Brain Research Bulletin*, 2022, 190: 204-217.
- [6] DOUCHAMPS V, MATHIS C. A second wind for the cholinergic system in Alzheimer's therapy [J]. *Behavioural Pharmacology*, 2017, 28 (2/3): 112-123.
- [7] CORTESE G P, BURGER C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease [J]. *Behavioural Brain Research*, 2017, 322: 269-279.
- [8] OLAGUNJU A S, AHAMMAD F, ALAGBE A A, et al. Mitochondrial dysfunction: a notable contributor to the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (3): e14387.
- [9] ARAN K R, SINGH S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease—a step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Aging and Health Research*, 2023, 3 (4): 100169.
- [10] SPIELER D, NAMENDORF C, NAMENDORF T, et al. Donepezil, a cholinesterase inhibitor used in Alzheimer's disease therapy, is actively exported out of the brain by abcb1ab p-glycoproteins in mice [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2020, 124: 29-33.
- [11] PATEL P H, GUPTA V. Rivastigmine [M]. Treasure Island, Florida, United States: StatPearls Publishing, 2023.
- [12] KALOLA U K, PATEL P, NGUYEN H. Galantamine [M]. Treasure Island, Florida, United States: StatPearls Publishing, 2024.
- [13] BAUTISTA-AGUILERA Ó M, ISMAILI L, IRIEPA I, et al. Tacrines as therapeutic agents for Alzheimer's disease. V. recent developments [J]. *The Chemical Record*, 2021, 21 (1): 162-174.
- [14] NOVAK M, VAJRYCHOVA M, KOUTSILIERI S, et al. Tacrine first-phase biotransformation and associated hepatotoxicity: a possible way to avoid quinone methide formation [J]. *ACS Chemical Biology*, 2023, 18 (9): 1993-2002.
- [15] PATHAK C, KABRA U D. A comprehensive review of multi-target directed ligands in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2024, 144: 107152.
- [16] FATHY U. Thiazole derivatives: prospectives and biological applications [J]. *Journal of Sulfur Chemistry*, 2024, 45: 786-828.
- [17] HOSSEININEZHAD S, RAMAZANI A. Thiazole ring—the antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer active scaffold [J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2023, 16: 105234.

- [18] CORDEIRO R, KACHROO M. Synthesis and biological evaluation of anti-tubercular activity of Schiff bases of 2-Amino thiazoles [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30 (24): 127655.
- [19] BUENO J M, CARDA M, CRESPO B, et al. Design, synthesis and antimalarial evaluation of novel thiazole derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26 (16): 3938-3944.
- [20] ZOU Jingpei, ZHANG Xiaoqing, GUO Qianwen, et al. Synthesis, biological activity, X-ray crystallographic, DFT calculations and molecular dynamics simulation studies of 2-phenylthiazole-1, 3, 5-triazine derivatives as potential cholinesterase inhibitors [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2024, 1309: 138203.
- [21] SHI Dahua, TANG Zongming, MA Xiaodong, et al. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of novel 2-phenylthiazole derivatives as multi-targeting agents to treat Alzheimer's disease [J]. *Journal of Chemical Research*, 2017, 41 (9): 551-555.
- [22] KILIC B, BARDAKKAYA M, SAGKAN R I, et al. New thiourea and benzamide derivatives of 2-aminothiazole as multi-target agents against Alzheimer's disease: design, synthesis, and biological evaluation [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 131: 106322.
- [23] BARDAKKAYA M, KILIC B, SAGKAN R I, et al. Synthesis and evaluation of multitarget new 2-aminothiazole derivatives as potential anti-Alzheimer's agents [J]. *Archiv der Pharmazie*, 2023, 356 (8): 2300054.
- [24] EL-SUBBAGH H I. Synthesis, local anesthetic, antiarrhythmic and antihypertensive evaluation of new ethyl 2-amino-thiazol-4-carboxylate derivatives [J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 1999, 7: 14-21.
- [25] ATUKEREN P, CENGIZ M, YAVUZER H, et al. The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 90: 786-795.
- [26] CHEN Lilin, FAN Yonggang, ZHAO Lingxiao, et al. The metal ion hypothesis of Alzheimer's disease and the anti-neuroinflammatory effect of metal chelators [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 131: 106301.
- [27] FARSHIDI S, JANSEN S, DELDAR M. A decision model for programming language ecosystem selection: seven industry case studies [J]. *Information and Software Technology*, 2021, 139: 106640.
- [28] SONI A, KUMAR A, KUMAR V. Synthesis of thioacetamide-thiazoles as anticholinesterase and antioxidant agents against Alzheimer's disease [J]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2024, 50 (5): 1646-1658.
- [29] CHOI S K, HWANG S Y, JEON S, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel HSP27 inhibitors to sensitize lung cancer cells to clinically available anticancer agents [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 130: 106260.
- [30] MIRGORODSKAYA O A, KOZMIN Y P, PROTASOV A D, et al. Regulation of aggregation of self-associated peptides, including N-terminal fragments of the Alzheimer's β -amyloid peptide, by nitro derivatives of azoloazine [J]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2018, 44: 665-675.
- [31] BANKS W A. Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: consideration of the blood-brain barrier [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64 (7): 629-639.

(责任编辑: 李琴)