

4-噻唑酮类化合物的结构及其药理学活性研究

潘斌, 殷慧清, 韦萍, 韩世清* (南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 210009)

摘要: 4-噻唑酮化合物是一类药理学活性广泛的化合物。本文简要介绍对于此类化合物的结构和活性研究。讨论了此类化合物抗菌活性、抗炎活性、抗癌活性等方面的研究进展, 阐述了其在药物化学设计合成中的重要作用。

关键词: 4-噻唑酮; 药理学活性; 结构; 构效关系

中图分类号: R916.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)07-0607-06

Study of the Structure and Pharmacological Activity of 4-Thiazolidinones

PAN Bin, YIN Huiqing, WEI Ping, HAN Shiqing* (*Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China*)

ABSTRACT: Because of the broad and potent activity, 4-thiazolidinones has established as one of the biologically important scaffolds. The recent progresses on the antibacterial, antibiofilm, antiinflammatory and anticancer activities of 4-thiazolidinones have been discussed in this paper. And the importance of the 4-thiazolidinones in medicinal chemistry is represented.

KEY WORDS: 4- thiazolidinone; pharmacological activity; structure; structure-activity relationship

药物化学的一个重要任务是设计、合成并生产大量对人类疾病具有潜在治疗作用的活性分子。过去十年中, 由于组合化学方法的大量应用, 产生了很多具有新颖化学结构的化合物库。其中, 五元杂

环结构因其在药物化学中大量应用而受到重视, 4-噻唑酮就是一种包含 2 个杂原子的五元杂环结构。一直以来, 以 4-噻唑酮作为构架的化合物由于其广泛的生物学活性而备受关注, 被大量应用于药物设

作者简介: 潘斌, 男, 硕士生 Tel:13645157035
Tel: (025)83587334 E-mail: hanshiqing@njut.edu.cn

E-mail:1985panbin@163.com

***通信作者:** 韩世清, 男, 博士, 研究员

计合成中^[1]。

1 4-噻唑酮的化学结构

4-噻唑酮是噻唑烷 4-位引入羰基的衍生物(1)，在 2-位、3-位和 5-位包含的取代基各不相同。最突出的结构和性质差异取决于与氮原子相邻的 2-位亚甲基上的取代基团。由于 2-位的取代基不同而形成的各种 4-噻唑酮的可能结构见图 1。

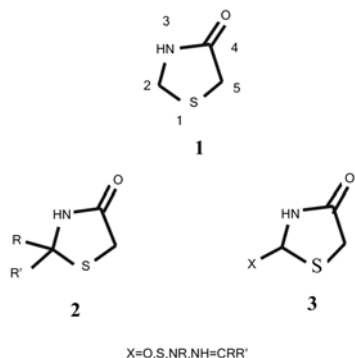


图 1 4-噻唑酮类化合物母环和不同取代基

Fig 1 4-Thiazolidinone ring and substitutions

2 4-噻唑酮类化合物的药理学活性

2.1 抗组胺活性(H1受体阻断剂)

噻唑酮类化合物对组胺H1受体具有抑制作用。Singh等^[2]研究了2, 3-二取代-4-噻唑酮抗组胺H1受体活性，并得到以下结论：苯环4-位带有疏水性取代基或苯环上取代基的电负性增强都能使抗组胺活性增强。

Diurno等^[3]人设计了一系列2-取代苯基-4-噻唑酮类化合物，见图2，发现化合物1及其衍生物能够抑制由组胺引起的豚鼠回肠收缩。化合物构效关系的研究表明^[4]，当苯环上取代基的疏水性增强时，与化合物与组胺H1受体的结合能力增强。因此化合物疏水性在抗组胺活性中起着至关重要的作用。

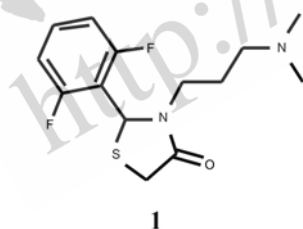


图 2 H1 受体阻断剂化合物 1

Fig 2 H1-antagonist compound 1

2.2 抗结核活性

由于多药耐药性结核病的出现，艾滋病结核病双重感染在世界范围内广泛流行，使得结核病成为世界最担忧的健康问题。

近年来，K. Babaoglu等以鼠李糖生物合成路径中的关键酶作为靶点，建立了一个2, 3, 5-三取代的4-噻唑酮虚拟化合物库(化合物2为其中的代表化合物，见图3)，希望这些化合物可以作为氯喹的替代品。发现4-噻唑酮构架可以模拟氯喹，其与靶点的特异性结合因环周围取代基团的不同而改变。这些化合物可以嵌入分支结核杆菌差向异构酶(RmlC)的活性空腔中。选择合成其中结合能力最强的94个化合物进行活性测试，发现其中30个化合物(20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)在鼠李糖合成实验中对鼠李糖合成的抑制率大于50%^[5]。K. Babaoglu等还假设4-噻唑酮结构是通过模拟二磷酸而起抑制作用的。

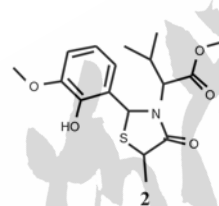


图 3 抗结核活性化合物 2

Fig 3 Antitubercular activity compound 2

2.3 心血管作用

4-噻唑酮化合物的抗心血管疾病作用早有报道，各种2-环戊基(环己基)亚胺-2-芳基-4-噻唑酮-5羧酸类化合物，对任意性别的成年猫均有不同程度的降血压作用^[6]，但降压持续时间都短于15 min。Suzuki等研究了化合物CP-060S对狗的心脏功能和心肌耗氧量(MVO₂)的影响^[7]。结果表明，其作用类似于典型的钙通道阻断剂地尔硫。

2.4 抗菌抗生物膜活性

关于4-噻唑酮类化合物潜在抗菌活性的研究有很多报道^[8-10]。一些类似于文拉法辛(抗抑郁药)结构的新型2, 3-二取代-4-噻唑酮对枯草芽孢杆菌和大肠杆菌有明显的抑制作用。基于此，设计了一些文拉法辛类似物，见图4。其中化合物3具有优异的抗菌活性，初步的构效关系表明：苯环2-位和6-位氟原子的吸电子作用对抗菌活性有很大影响；4-噻唑酮和文拉法辛结构的拼接可能提高抗菌活性^[11]。Mohamed S. A等^[12]将磺胺类药物的潜在活性基团与4-噻唑酮骨架进行有机结合，合成的化合物4及其类似物表现出与氨苄西林相似的抗菌活性。

近年来，细菌生物被膜(bacterial biofilm, BBF)引起的感染日益严重。BBF是由于细菌相互黏连、聚集缠绕其中形成的膜样物，可以抵挡宿主的免疫杀伤，而且具有极强的耐药性。复旦大学医学院和

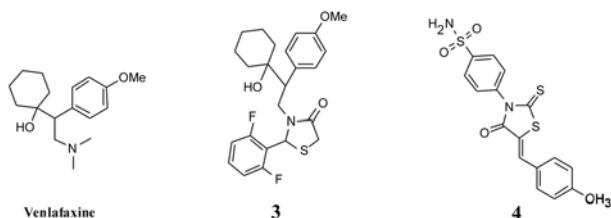


图4 抗菌活性化合物3和4

Fig 4 Antibacterial activity compounds 3 and 4

中国科学院上海药物研究所合作,以表皮葡萄球菌 YycG 组氨酸激酶功能域作为候选抗菌药物靶点,通过高通量虚拟筛选获得小分子化合物,其中具有 4-噻唑酮结构的化合物对表皮葡萄球菌形成生物膜的杀伤浓度达到 $6.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 远高于万古霉素 $88 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [13]。

2.5 抗真菌活性

Katti 等 [14] 合成的化合物 5 (见图 5) 及其衍生物对 2 种白色念珠菌菌株和一种新型隐球菌菌株具有抑制作用,通过连续双倍稀释法测得最小抑菌浓度 (MIC) 为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 并对其他 3 种真菌菌株具有较好的抑制活性。

Dandia 等 [15] 将咪唑环和 4-噻唑酮母环相结合,合成了化合物 6 (见图 5) 和一系列衍生物。测试其抗真菌活性。结果表明对选择的 3 种菌株具有很好的抗菌活性。在噻唑酮环上引入杂环明显增强了化合物抗真菌活性。

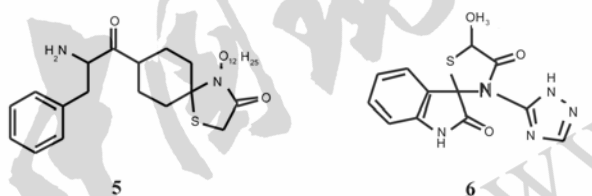


图5 抗真菌活性化合物5和6

Fig 5 Antifungal activity compounds 5 and 6

2.6 抗癌活性

一系列新型的 4-噻唑酮的酰胺类化合物 (如化合物 7, 见图 6) 表现出抗前列腺癌细胞增殖作用。在实验中,分别测试这些化合物对 5 种人类前列腺癌细胞系 (DU-145, PC-3, LNCaP, PPC-1 和 TSU) 和阴性对照组 RH7777 的抗增殖活性,结果表明有些化合物能够有效杀伤前列腺癌细胞 [16]。

环氧化酶 (COX) 是催化花生四烯酸转化为前列腺素 (PGs) 的重要酶。而 PGs 也是癌症发病机制中的重要物质。有报道利用 COX-2 抑制剂作为潜在药物预防和治疗癌症,特别是结肠直肠癌。化合物 8 衍

生物能够抑制人类结肠癌细胞株 HT-29 细胞的增殖,并能抑制其他细胞株如 DLD-1 的增殖 [17]。

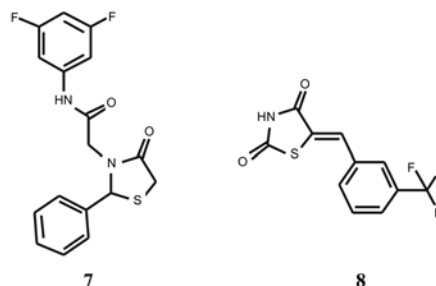


图6 抗癌活性化合物7和8

Fig 6 Anticancer activity compounds 7 and 8

山东大学药学院和美国马里兰大学等单位合作,运用计算机虚拟筛选和组合化学手段,设计合成了具有 216 个化合物的化合物库 (母核结构见图 7)。测定了这些化合物的抗癌活性并研究了其构效关系。结果表明:在 C 环上的 R_2 基团可能更接近活性位点,而 R_1 则与之远离;化合物通过 2 个氢键和 3 个疏水键和受体相结合 [18]。

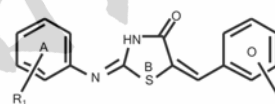


图7 具有抗癌活性的 4-噻唑酮化合物母核

Fig 7 Core structure of 4-thiazolidinones with anticancer activity

2.7 抗 HIV 活性

近年来,不断有关于 2,3-二芳基-4-噻唑酮抗 HIV 活性的报道。部分化合物表现出很高的抗 HIV-1 受体活性并且具有较低的细胞毒性。它们的作用机制是通过抑制逆转录酶从而抑制人类 HIV 的。

Barreca 设计合成了包括化合物 9 (见图 8) 在内的一系列新型的非核苷逆转录酶抑制剂 [19], 与作为先导化合物的苯并咪唑类化合物相比抗 HIV 活性增强了 10 倍以上。而且表现出很高的选择性。其中,化合物 9 的选择性指数高达 6 470, 而半数有效浓度 (EC_{50}) 达到 $0.044 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。构效关系的研究表明:分子中的 2 个共轭系统以及芳环上的氮原子会增强对逆转录酶的抑制活性;增大芳环部分的空间体积也可以提高抗病毒活性。Katti 等 [20] 也报道了新型的抗 HIV 受体活性的 4-噻唑酮化合物 10, EC_{50} 达到 $0.204 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Ravichandran 等 [21] 通过三维定量构效关系 (3D-QSAR) 研究了一些 4-噻唑酮类似物的抗 HIV 活性,见图 9。

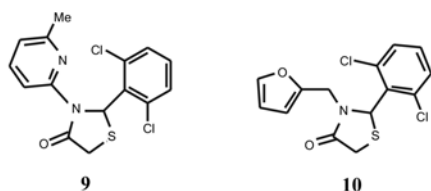


图 8 抗 HIV 活性化合物 9 和 10

Fig 8 Anti-HIV activity compounds 9 and 10

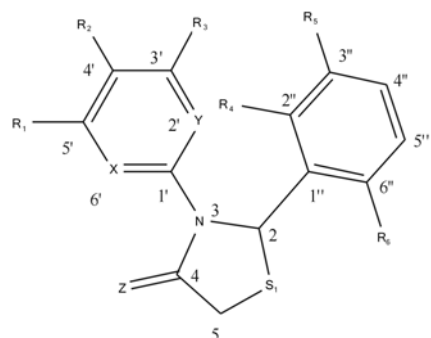


图 9 具有抗 HIV 活性的 4-噻唑酮化合物的构效关系

Fig 9 SAR of 4-thiazolidinones with anti-HIV activity

结果表明：分子空间作用和静电场作用的贡献分别为0.413和0.587；在3'-, 2'-, 6''-位引入电负性基团会增强静电场作用从而提高药理学活性，而4'-位引入电负性基团会降低活性；2'-, 4'-, 2''-, 3''-和6''-位引入空间位阻较大的基团会降低抗 HIV活性；CN, F, Br, Cl等吸电子基团引入芳环 3'-, 2'-, 6''-位时有助于增强药理学活性而位于4'-时则相反。

2.8 抗炎活性

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是在临床中广泛用于治疗急性和慢性炎症、疼痛和发热的药物。COX 是 NSAIDs 的主要靶点，此酶是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化为 PGs 过程中的重要酶。PGs 对于胃、肾脏的生理功能起到重要的调控作用。并且能够调控全身的炎症应答^[22]。通过抑制 COX 从而减少促炎症反应介质 PGs 的生成，可以有效起到抗炎作用。

Ottana 等^[23-25]一直致力于 4-噻唑酮类抗炎化合物的研究，他们合成的化合物 11(见图 10)及其衍生物具有非常新颖的对称性结构和很高的抗炎活性，可以推断这样的结构能够更好的和 COX-2 的对碘氧基苯甲醚基结合，从而起到抗炎作用。Ottana 等还研究了具有抗炎活性的 5-芳亚甲基-2-亚胺基-4-噻唑酮类化合物。在角叉菜胶诱导大鼠胸膜炎模型试验中具有抗炎活性。特别是 5-(4-甲氧基苯亚甲

基)-2-苯亚胺基-3-丙基-4-噻唑烷酮(化合物 12, 见图 10)和吲哚美辛相比具有更好的活性。该化合物可以与 COX-2 已知的活性位点结合，并且 4-甲氧基苯亚甲基部分很容易占据 COX-2 结构中被认为是第 2 个活性位点的口袋。因此，化合物 12 表现出很高的选择性。

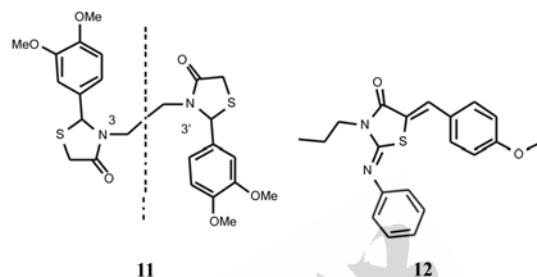


图 10 抗炎活性化合物 11 和 12

Fig 10 Anti-inflammatory activity compounds 11 and 12

脂氧化酶(lipoxygenase, LOX)也是参与AA级联代谢的重要酶，开发COX-2/5-LOX双重抑制剂是降低NSAIDs不良反应、提高抗炎作用的一条有效途径。Athina A等^[26]设计了9个4-噻唑酮类化合物并检测其活性，发现其中6个具有COX-2/5-LOX双重抑制剂作用，但活性不佳。大多数活性化合物是通过氢键、静电作用或 π 电子相互作用与酶的活性位点结合的。

2.9 抗惊厥作用

研究表明，2-位为芳亚胺基、芳亚联氨基；3-位为芳基、烃基芳基、糠基、2-噻唑基、环烷基、取代氨基、N-吗啉基丙基的4-噻唑酮衍生物，用于任意性别的戊四氮(PTZ)诱发大鼠癫痫模型实验，其中大多数化合物表现出抗癫痫作用。然而，还没有发现这些噻唑酮类化合物与其抗癫痫作用间存在明显的构效关系^[27]，需要进一步的研究。

近期，Kamelia M. Amin等^[28]报道了具有新颖结构的香豆素取代的4-噻唑酮，用于雄性戊四氮(PTZ)诱发大鼠癫痫模型实验中。大鼠口服给药化合物13(见图11)100 mg·kg⁻¹, 1 h后注射PTZ, 30%的受试鼠不产生全身性惊厥。

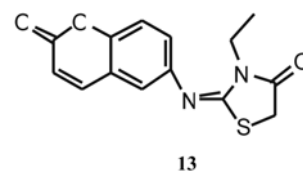


图 11 抗惊厥化合物 13

Fig 11 Anticonvulsant compound 13

2.10 安眠作用和抗精神病作用

有研究表明^[29], 如图12所示的化合物**14**和**15**的类似物作用于鼠, 给药剂量为 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 能够诱导戊巴比妥的催眠效果。所有这些噻唑酮类化合物都能延长戊巴比妥的睡眠时间。不使用噻唑酮类化合物时, 戊巴比妥的致睡眠时间 $(10\pm 3)\text{min}$ 。而使用这些取代噻唑酮类化合物后, 时间延长至 $(98.6\pm 10)\text{min}$ 。

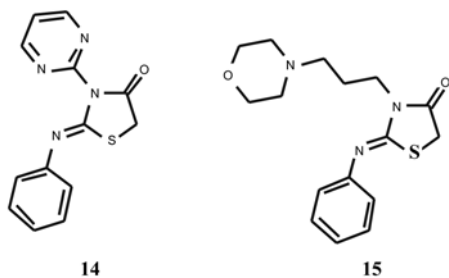


图 12 安眠作用化合物 **14** 和 **15**

Fig 12 Hypnotic activity compounds **14** and **15**

Nicholas J等^[30]曾报道了具有抗精神病作用的4-噻唑酮类化合物, 在APO诱导小鼠攀爬行为实验中, 化合物**16**和**17**(见图13)表现出最强的活性, ED_{50} 分别为 $0.127 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。它们的共同特点是在噻唑酮环的5-位含有1-羟基-1-甲基乙基取代基。

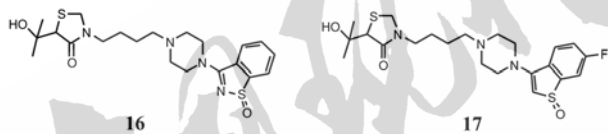


图 13 抗精神病化合物 **16** 和 **17**

Fig 13 Antipsychotic compounds **16** and **17**

2.11 卵泡刺激素(FSH)受体激动剂活性

FSH是一个31 kDa异二聚体糖蛋白, FSH小分子激动剂的发现意义重大。一旦有这种化合物成为口服新药上市, 将对治疗女性不育症起到重要作用。Maclean等^[31]报道了具有FSH受体激动剂活性的4-噻唑酮类化合物库。在这些化合物中化合物**18**(见图14)具有中等的激动剂活性。

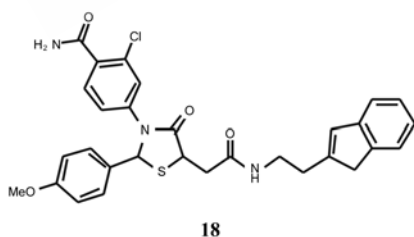


图 14 FSH 受体激动剂化合物 **18**

Fig 14 FSH receptor agonist activity compounds **18**

2.12 一氧化氮合酶抑制作用

一氧化氮(nitric oxide, NO)是具有多种作用的细胞信使, 在心血管系统、免疫系统和神经系统起着十分重要的作用。适量的NO对于维持正常的生理功能至关重要, 因此, 选择性地抑制NO合酶(nitric oxide synthases, NOS), 阻止NO过多产生和释放, 或有限度地激活NOS, 对多种疾病的预防和治疗具有重要意义。张大永等^[32]研究了2-芳亚胺基-4-噻唑酮类化合物的NOS抑制活性, 其中4个化合物的 IC_{50} 与对照物氨基胍活性相当。

3 展望

4-噻唑酮化合物所具有的抗惊厥, 抗耐药性结核杆菌等活性早有报道, 近年来又报道了很多基于靶蛋白设计合成的具有较高活性的此类化合物。4-噻唑酮作为抗HIV, 抗癌活性化合物骨架的研究, 为今后此类药物的研发提供了新的设计思路。针对其广谱抗菌抗生物膜活性和抗真菌活性的相关报道日益增多, 化合物活性不断增强, 通过更深入的研究, 有可能导致新的抗微生物药物的出现。而4-噻唑酮化合物具有的安眠和抗精神病作用、卵泡刺激素受体激动剂活性、一氧化氮合酶抑制作用都体现出这类化合物生物学活性的多样性, 更激起人们对此类化合物的研究兴趣。通过对4-噻唑酮和其生物学活性进一步深入的构效关系研究必将取得令人振奋的成果。

REFERENCES

- [1] VERMA A, SHAILENDRA K. 4-Thiazolidinone-A biologically active scaffold [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(5): 897-905.
- [2] AGRAWAL V K, SACHAN S, KHADIKAR P V. QSAR studies on antihistaminic activity of some thiazolidine-4-ones [J]. *Acta Pharm*, 2000, 50(4): 281-290.
- [3] DIURNO M V, MAZZONI O, CORREALE G, et al. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(substituted phenyl)-3-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones acting as H_1 -histamine antagonists[J]. *Farmaco*, 1999, 54(9): 579-583.
- [4] WALCZYNSKI K, GURYN R, ZUIDERVELD O P, et al. Histamine H_1 receptor ligands: part II. Synthesis and *in vitro* pharmacology of 2-[2-(phenylamino)thiazol-4-yl]ethanamine and 2-(2-benzhydrylthiazol-4-yl)ethanamine derivatives [J]. *Farmaco*, 2000, 55(9/10): 569-574.
- [5] BABAOGLU K, PAGE M A, JONES V C, et al. Novel inhibitors of an emerging target in Mycobacterium tuberculosis; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(19): 3227-3230.
- [6] NAGAR S, SINGH H H, SINHA J N, et al. Anticonvulsant and cardiovascular effects of substituted thiazolidinones [J]. *J*

- Med Chem, 1973, 16(2): 178-180.
- [7] SUZUKI Y, AKIMA M, et al. Effects of CP-060S, a novel cardioprotective drug, on cardiac function and myocardial oxygen consumption [J]. Gen Pharmacol, 1999, 32(1): 57-63.
 - [8] BONDOCK S, KHALIFA W, FADDA A A, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde [J]. Eur J Med Chem, 2007, 42(7): 948-954.
 - [9] PAOLA V, ATHINA G, MATTEO I, et al. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: synthesis and structure-activity relationship [J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16 (7): 3714-3724.
 - [10] BONDE C G, GAIKWAD N J. Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(9): 2151-2161.
 - [11] KAVITHA C V, BASAPPA S, NANJUNDA S, et al. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogues: novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(7): 2290-2299.
 - [12] MOHAMED S, GAMEEL A, AHMED A, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones and 4,4'-bis (2-thioxo-4-thiazolidinone-3-yl) diphenylsulfones [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(10): 4148-4152.
 - [13] QIN Z Q, ZHANG J, XU B, et al. Structure-based discovery of inhibitors of the YycG histidine kinase: new chemical leads to combat *Staphylococcus epidermidis* infections [J]. BMC Microbiol, 2006, 6: 96.
 - [14] SRIVASTAVA T, GAIKWAD A K, HAQ W, et al. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents [J]. ARKIVOC(ii), 2005, 120-130.
 - [15] DANDIA A, SINGH R, KHATURIA S, et al. Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro [3*H*-indole-3, 2'-thiazolidine]-3'-(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'-(1*H*)-dione [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(7): 2409-2417.
 - [16] GUDUDURU V, HURH E, DALTON J T, et al. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(21): 5289-5293.
 - [17] OTTANA R, CAROTTI S, MACCARI R, et al. *In vitro* antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(17): 3930-3933.
 - [18] ZHOU H Y, WU S H, ZHAI S M, et al. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells [J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1242-1251.
 - [19] BARRECA M L, CHIMIRRI A, LUCA L D, et al. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(13): 1793-1796.
 - [20] RAWAL R K , PRABHAKAR Y S, KATTI S B , et al. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(24): 6771-6776.
 - [21] RAVICHANDRAN V, PRASHANTHA K, SANKAR S, et al. Predicting anti-HIV activity of 1,3,4-thiazolidinone derivatives: 3D-QSAR approach [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44 (3): 1180-1187.
 - [22] DUBOIS R N, ABRAMSON S B, CROFFORD L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease [J]. FASEB J, 1998, 12(12): 1063-1073.
 - [23] VIGORITA M G, OTTANA R, MONFORTE F, et al. Chiral 3,3'-(1,2-Ethanediy)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modeling [J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11(6): 999-1006.
 - [24] OTTANA R, MAZZON E, DUGO L, et al. Modeling and biological evaluation of 3,3'-(1,2-ethanediy)bis[2-(4-methoxyphenyl)-thiazolidin-4-one], a new synthetic cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. Eur J Pharmacol, 2002 , 448(1): 71-80.
 - [25] OTTANA R, MACCARI R, BARRECA M L, et al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(13): 4243-4252.
 - [26] ATHINA A, ALEXEY A. et al. Computer-aided discovery of anti-Inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygenase/ lipoxigenase inhibition [J]. J Med Chem, 2008, 51(6): 1601-1609.
 - [27] PARMAR S S, DWIVEDI C, CHAUDHARI A, et al. Substituted thiazolidones and their selective inhibition of nicotinamide-adenine dinucleotide dependent oxidations [J]. J Med Chem, 1972, 15(1): 99-101.
 - [28] AMIN K M, RAHMAN D E, AL-ERYANI Y A, et al. Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents [J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16(10): 5377-5388.
 - [29] CHAUDHARY M, PARMAR S S, CHAUDHARY S K, et al. CNS depressant activity of pyrimidylthiazolidones and their selective inhibition of NAD-dependent pyruvate oxidation [J]. J Pharm Sci, 1976, 65(3): 443-446.
 - [30] NICHOLAS J, JOHN G, DEBORAH E, et al. Structure-activity relationships of a series of novel (piperazinylbutyl) thiazolidinone antipsychotic agents related to 3-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone maleate [J]. J Med Chem, 1996, 39(20): 4044-4057.
 - [31] DEREK M, HOLDEN F, ANN M D, et al. Agonists of the follicle stimulating hormone receptor from an encoded thiazolidinone library [J]. J Comb Chem, 2004 , 6(2): 196-206.
 - [32] ZHANG D Y, XIANG H, XU Y G, et al. Synthesis and bioactivity of 2-arylimino-4-thiazolidones [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2006, 41(9): 825-829.

收稿日期: 2009-08-17