

· 研究论文 ·

新型[(吡嗪-3-基)甲氧基]芳酸衍生物的合成 及其抗血小板聚集活性

马逢时¹, 李家明^{2*}

(1. 安庆医药高等专科学校, 安徽 安庆 246052; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

摘要: 以具有活血化瘀作用的中药有效成分阿魏酸为先导物, 利用基于受体结构的理性药物设计方法, 设计并合成了6个新化合物[(吡嗪-3-基)甲氧基]芳酸衍生物(**6a**~**6f**)。以2-甲基吡嗪和不同取代的芳香酸甲酯为起始原料, 经自由基卤代反应、醚化反应和水解反应合成**6a**~**6f**, 其结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和 MS 表征。体外药效筛选结果显示:**6a**~**6f**具有明显的抗血小板聚集活性, 其中(*E*)-3-甲氧基-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸(**6a**)和3-(2-吡嗪甲氧基)-4-甲氧基-苯甲酸(**6e**)的活性优于奥扎格雷和阿魏酸。(*E*)-3-甲氧基-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸(**6a**)的抗血小板聚集活性, 优于化合物(*E*)-3-(4-(吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸。

关键词: 阿魏酸; 2-甲基吡嗪; [(吡嗪-3-基)甲氧基]芳酸; 合成; 血栓; 抗血小板聚集

中图分类号: O621.3; O625

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.19195

Synthesis of New ((pyrazin-3-yl) methoxy) aryl Acid Derivatives and Their Anti-platelet Aggregation Activities

MA Feng-shi¹, LI Jia-ming^{2*}

(1. Anqing Medical and Pharmaceutical College, Anqing 246052, China;

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: Six new ((pyrazin-3-yl) methoxy) aromatic acids(**6a**~**6f**) were designed and synthesized based on receptor structure using ferulic acid as the lead compound, which is active ingredient of traditional Chinese medicine with blood circulation and phlegm. The target compounds were obtained by free radical halogenation, etherification and hydrolysis using 2-methylpyrazine and different substituted aromatic acid methyl esters as raw materials. The structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS. The results of *in vitro* pharmacodynamic screening showed that the title compounds had significant anti-platelet aggregation activity, and the activities of (*E*)-3-methoxy-4-(pyrazine-2-methoxy)-phenylacrylic acid (**6a**) and 3-(2-pyrazinemethoxy)-4-methoxy-benzoic acid (**6e**) were due to ozagrel and ferulic acid. The anti-platelet aggregation activity of **6a** is superior to (*E*)-3-(4-(pyridin-3-yl) methoxy)-3-methoxyphenyl acrylic acid.

Keywords: ferulic acid; 2-methylpyrazine; ((pyrazin-3-yl) methoxy) aromatic acid; synthesis; thrombus; anti-platelet aggregation

收稿日期: 2019-4-26; 修订日期: 2019-08-06

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目(2009ZX09103-123); 安徽省高等专科学校自然科学研究项目(KJ2016A443)

作者简介: 马逢时(1980-), 女, 汉族, 安徽桐城人, 讲师, 主要从事中药学研究。E-mail: 820138464@qq.com

通信联系人: 李家明, 教授, E-mail: lijiaming2004@sina.com

血栓烷素(TXA₂)是花生四烯酸代谢过程中的一个重要产物^[1]。现已发现,某些心血管疾病与TXA₂的过量产生有关^[2]。阿魏酸(ferulic acid),化学名为(*E*)-4-羟基-3-甲氧基苯丙烯酸,是阿魏、当归、川芎等多种中药材的有效成分之一^[3-5]。药理、毒理学研究显示,阿魏酸具有多方面的生物活性,如抗血小板聚集^[6]、抗动脉粥样硬化^[7]、抗AD^[89]、抗氧化^[10]、抗抑郁^[11]、护肤^[12]、除草^[13],被广泛应用于医药、化妆品及食品等行业^[14-17]。本课题组^[18]在早期依据阿魏酸和TXA₂合成酶抑制剂的结构特点,设计并合成了一系列((吡啶-3-基)甲氧基)芳酸衍生物,发现所设计的化合物对ADP诱导的抗血小板聚集具有显著的抑制活性,如化合物(*E*)-3-(4-(吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸(**2**)。

在研究化合物**2**的作用机制中发现,化合物**2**属于TXA₂合成酶抑制剂^[19]。课题组利用分子对接,证明了化合物**2**可以对接到TXA₂合成酶的催化结构域中的口袋中(结合自由能 $\Delta G = -11.2871 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$),使酶失去催化活性(Chart 1)。通过化合物**2**与TXA₂合成酶的对接结果还可以发现,化合物**2**结构中的吡啶环位于袋口位置,且周围存在多个氨基酸残基。利用基

于受体的理性药物设计方法,如果在吡啶环上引入更多的氢键受体,例如,将吡啶环替换为吡嗪环,可以增加化合物与受体的氢键相互作用。通过分子对接结果表明,当吡啶环替换为吡嗪环后(**6a**, Chart 1),吡嗪环上的氮原子与SER-334和THR-242形成氢键作用,结合自由能 $\Delta G = -15.1548 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

通过查阅文献发现在抗血小板聚集药物的研究中吡嗪基作为一个具有良好的生物活性的药效基团被引入^[20]。因此,本文利用吡嗪环替代化合物**2**中的吡啶环,再依次经与不同取代的芳香酸甲酯自由基氯代反应、醚化反应和水解反应合成了6个新的[(吡嗪-3-基)甲氧基]芳酸衍生物(**6a~6f**, Scheme 1),其结构经¹H NMR、¹³C NMR、IR及MS表征。并测试了化合物对ADP诱导的家兔体外血小板聚集能力的影响。以期获得更好的抗血小板聚集药物,为进一步研究吡嗪类化合物合成和活性研究提供样品。

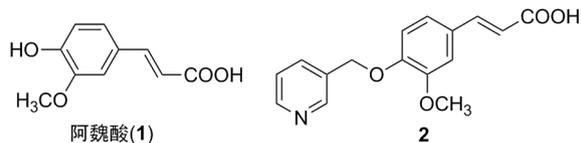
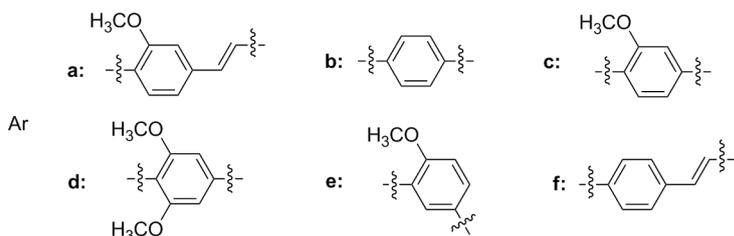
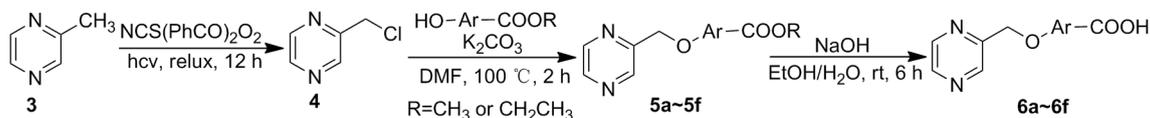


Chart 1



Scheme 1

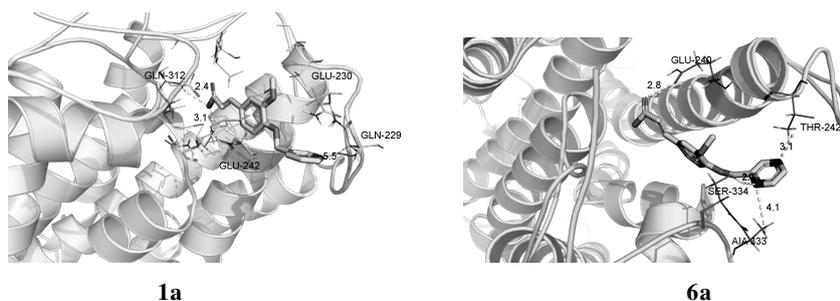


图1 化合物与TXA₂合成酶的结合模式(羧基与GLN-312残基形成氢键,吡啶氮原子与GLN-229形成氢键)
Figure 1 Binding pattern of compounds to Thromboxane Synthase A2(The carboxyl group forms a hydrogen bond with the GLN-312 residue, and the pyridine N atom forms a hydrogen bond with GLN-229)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WRS-1B 型数字熔点仪(温度未校正);LCQ ADVANTAGE MAX 型液质连用质谱仪;Bruker 300 MHz 和 400 MHz 型超导核磁共振仪(TMS 为内标, CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂);Nicolet Avatar370DTGS 型红外光谱仪。

2-甲基吡嗪, 枣庄市九星精细化工有限责任公司;阿魏酸乙酯、香草酸甲酯、异香草酸乙酯、对羟基肉桂酸乙酯、丁香酸乙酯和对羟基苯甲酸乙酯, 武汉合中精细化工制造有限公司;家兔由安徽长临河医药科技开发有限公司提供, 许可证号: SCXK(皖)2017-001。

1.2 合成

(1) 2-氯甲基吡嗪(4)的合成

将2-甲基吡嗪 4.8 g(0.052 mol)溶于四氯化碳 100 mL 中, 加入 *N*-氯代琥珀酰亚胺(NCS) 7.0 g(0.052 mol)和过氧化苯甲酰 50.0 mg, 光照回流反应 12 h[TLC 监测, 展开剂: $A = V(\text{乙酸乙酯})/V(\text{石油醚}) = 1/2$]。反应液冷却至室温, 于 0 °C 静置 1~2 h, 过滤, 滤饼用冷的四氯化碳(2 × 50 mL)洗涤, 合并滤液, 减压回收四氯化碳得淡棕色油状液体, 直接进行下步反应。

(2) 5a~5f 的合成(以 5a 为例)

在三颈瓶中依次加入阿魏酸乙酯 4.2 g(0.019 mol)、碳酸钾 6.7 g(0.048 mol)和 DMF 50 mL, 加热至 100 °C, 15 min 后加入上述油状液体, 于 100 °C 反应 2 h[TLC 监测, 展开剂: $A = 1/2$]。冷却至室温, 抽滤, 滤液加入水 100 mL, 用乙酸乙酯(3 × 70 mL)萃取, 合并萃取液, 依次用水(3 × 50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压回收乙酸乙酯得淡黄色固体, 经硅胶柱层析(洗脱剂: $A = 2/1$)纯化得黄色固体(*E*)-3-甲氧基-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸乙酯(5a) 3.4 g。

用类似方法合成 5b~5f。

5a: 收率 57.2%, m. p. 101~102 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.87(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.62(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.06(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.33(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.27(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 1.33(t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 167.1, 152.3, 149.8, 149.4, 144.2, 144.0, 143.8, 143.7, 128.7, 122.2, 116.6, 113.6, 110.4, 69.9, 60.4, 56.0, 14.3; MS(ESI) m/z : 315.03{[M+H]⁺}。

4-(2-吡嗪甲氧基)苯甲酸乙酯(5b): 淡黄色固体, 收率 51.4%, m. p. 77~78 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.82(s, 1H), 8.57~8.54(m, 2H), 8.02(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.29(s, 2H), 4.35(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.38(t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ : 166.1, 161.7, 152.0, 144.2, 144.0, 143.7, 131.7, 124.0, 114.4, 69.1, 60.8, 14.4; MS(ESI) m/z : 258.94{[M+H]⁺}。

3-甲氧基-4-(2-吡嗪甲氧基)苯甲酸甲酯(5c): 白色固体, 收率 54.9%, m. p. 127~130 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.88(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.57(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65(dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 6.97(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.91(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ : 166.7, 152.1, 151.4, 149.2, 144.1, 143.9, 143.7, 123.9, 123.3, 112.7, 112.6, 69.8, 56.1, 52.1; MS(ESI) m/z : 275.09{[M+H]⁺}。

3,5-二甲氧基-4-(2-吡嗪甲氧基)-苯甲酸乙酯(5d): 灰白色固体, 收率 43.3%, m. p. 52~53 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.07(s, 1H), 8.54(s, 2H), 7.33(s, 2H), 5.28(s, 2H), 4.40(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42(t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 166.1, 152.9, 144.4, 143.5, 143.4, 140.5, 138.4, 126.2, 106.7, 73.8, 61.2, 56.2, 14.4; MS(ESI) m/z : 319.12{[M+H]⁺}。

3-(2-吡嗪甲氧基)-4-甲氧基-苯甲酸乙酯(5e): 白色固体, 收率 50.7%, m. p. 96~98 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.90(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.56(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75(dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 6.95(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.35(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96(s, 1H), 1.39(t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 166.1, 153.6, 152.4, 147.1, 144.0, 143.9, 143.7, 124.7, 123.1, 114.8, 110.9, 70.1, 60.9, 56.1, 14.4; MS(ESI) m/z : 289.12{[M+H]⁺}。

(*E*)-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸乙酯 (**5f**): 淡黄色固体, 收率 44.2%, m. p. 87 ~ 89 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.84(s, 1H), 8.60 ~ 8.56(m, 2H), 7.65(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.27(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35(t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz) δ: 167.2, 159.7, 152.2, 144.1, 143.9, 143.9, 143.7, 129.8, 128.2, 116.4, 115.2, 69.0, 60.4, 14.4; MS(ESI) *m/z*: 285.08{[M + H]⁺}。

(3) **6a** ~ **6f** 的合成(以 **6a** 为例)

在反应瓶中依次加入 **5a** 2.5 g(7.9 mmol), 无水乙醇 20 mL 和 5.0 mol · L⁻¹ 氢氧化钠溶液 10 mL, 于室温反应 6 h(TLC 监测, 展开剂: A = 2/3)。减压回收乙醇, 冷却至室温, 用 6 mg · mL⁻¹ 盐酸调 pH4 ~ 5, 析出固体, 过滤, 滤饼用冷水洗涤 2 次, 抽干, 用无水乙醇重结晶, 于 60 °C 干燥得白色固体 **6a** 1.9 g。

用类似方法合成 **6b** ~ **6f**。

(*E*)-3-甲氧基-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸 (**6a**): 收率 83.7%, m. p. 192 ~ 193 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.21(brs, 1H), 8.80(s, 1H), 8.67(t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20(dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.84(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 168.3, 152.4, 149.8, 149.7, 144.8, 144.7, 144.4, 144.3, 128.4, 122.8, 117.7, 114.0, 111.3, 69.6, 56.2; MS(ESI) *m/z*: 287.00{[M + H]⁺}。

4-(2-吡嗪甲氧基)苯甲酸 (**6b**): 白色固体, 收率 89.5%, m. p. 218 ~ 219 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 8.83(s, 1H), 8.67 ~ 8.61(m, 2H), 7.91(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34(s, 2H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 75.5 MHz) δ: 167.4, 162.0, 152.1, 144.9, 144.7, 144.3, 131.9, 124.1, 115.1,

68.99; MS(ESI) *m/z*: 231.03{[M + H]⁺}。

3-甲氧基-4-(2-吡嗪甲氧基)苯甲酸 (**6c**): 白色固体, 收率 86.1%, m. p. 232 ~ 234 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.80(s, 1H), 8.66 ~ 8.62(m, 2H), 7.55(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45(d, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.97(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.78(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 170.2, 152.7, 148.5, 148.3, 144.6, 144.2, 134.7, 122.2, 113.6, 112.9, 69.7, 55.8; MS(ESI) *m/z*: 259.07{[M + H]⁺}。

3,5-二甲氧基-4-(2-吡嗪甲氧基)-苯甲酸 (**6d**): 白色固体, 收率 88.7%, m. p. 184 ~ 185 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.87(s, 1H), 8.60 ~ 8.58(m, 2H), 7.24(s, 2H), 5.14(s, 2H), 3.80(s, 6H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 167.3, 153.1, 144.6, 144.5, 144.2, 140.2, 126.9, 106.9, 73.7, 56.5; MS(ESI) *m/z*: 291.04{[M + H]⁺}。

3-(2-吡嗪甲氧基)-4-甲氧基-苯甲酸 (**6e**): 白色固体, 收率 90.9%, m. p. 238 ~ 240 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.81(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.64(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.10(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.87(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 167.4, 153.4, 152.5, 147.3, 144.8, 144.7, 144.3, 124.5, 123.5, 114.6, 112.0, 69.7, 56.3; MS(ESI) *m/z*: 260.97{[M + H]⁺}。

(*E*)-4-(吡嗪-2-甲氧基)-苯丙烯酸 (**6f**): 白色固体, 收率 91.5%, m. p. 217 ~ 219 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.23(brs, 1H), 8.82(s, 1H), 8.68 ~ 8.62(m, 2H), 7.66(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.39(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.32(s, 2H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ: 168.2, 160.0, 152.3, 144.8, 144.7, 144.3, 144.0, 130.4, 127.9, 117.4, 115.7, 68.9; MS(ESI) *m/z*: 257.03{[M + H]⁺}。

表 1 化合物对 ADP 诱导的家兔体外血小板聚集的抑制活性

Table 1 Inhibition activity of the target compounds on platelet aggregation induced by ADP

Comp	阿魏酸	奥扎格雷	2	6a	6b	6c	6d	6e	6f
IC ₅₀ /mmol · L ⁻¹	19.58	2.85	1.76	1.14	3.15	3.75	3.33	1.81	3.62

1.3 抗血小板聚集活性测定

精密称取 **6a** ~ **6f**、**2**、奥扎格雷和阿魏酸适量,用磷酸盐缓冲液(pH = 7.36)配置浓度分别为 0.02、0.2、0.4、0.5、0.6 和 1.0 mg · mL⁻¹ 溶液。家兔 20% 乌拉坦耳缘静脉注射麻醉后,取腹主动脉血液 40 ~ 45 mL,抗凝,200 r · min⁻¹ 离心 1.5 min,吸出上层米黄色悬液即得富血小板血浆 (PRP),余下以 3000 r · min⁻¹ 离心 10 min,取上清液,得贫血小板血浆 (PPP)。ADP 的终浓度为 0.0717 mg · mL⁻¹。

按 Born 比浊法进行血小板聚集性测定,取 200 μL PRP 加入聚集管中,预热 1 min,依次加入 10 μL 受试品溶液和 ADP 诱导剂 10 μL,观察 5 min 的聚集曲线。同时作空白对照,样品管和对照管均重复 6 次测定。根据下式计算血小板聚集抑制率,并使用 SPSS22.0 软件计算 IC₅₀ 值^[21]。

抑制率/% = (空白对照管聚集率 - 给药管聚集率) / 空白对照管聚集率 × 100%

2 结果与讨论

2.1 合成

在合成 **5a** ~ **5f** 时,原设计溴代吡嗪与相应的芳酸的酚羟基反应,由于在制备溴代吡嗪时,以 CCl₄ 为溶剂,在光照条件下,以过氧化苯甲酰为引发剂,回流 1 h 后,反应液变黑,TLC 检测发现杂质较多,无法分清主斑点和杂质点。改用 AIBN 为引发剂,现象同前,可能是溴代吡嗪化学性质非常活泼。用 2-甲基吡嗪与 NCS 以 1/1 投料,光照,以过氧化苯甲酰为引发剂,在四氯化碳溶液中回流 12 h 后反应生成氯代化合物,TLC 检测发现生成杂质较少;反应结束后将反应液于 0 °C 放置 1 ~ 2 h,为了使副产物琥珀酰亚胺析出,便于抽滤。考虑该类化合物化学性质较活泼,在回收 CCl₄ 时,温度不能太高,25 °C 为宜。

2.2 化合物的抗血小板聚集活性

化合物的体外抗血小板聚集活性结果见表 1。由表 1 可见,**6a** ~ **6f** 具有明显的抗血小板聚集活性,其中 **6a**、**6e** 的活性优于奥扎格雷和阿魏酸,**6a** 的抗血小板聚集活性,优于已报道的化合物 **2**。

2.3 构效关系

吡嗪芳酸醚类衍生物中吡嗪基上有两个氮原

子(N1 和 N4)可以和 TXA₂ 合成酶袋口位置的氨基酸残基形成稳定的氢键作用,可提高化合物与 TXA₂ 合成酶的结合能力。因此化合物 **6a** 抑制 ADP 诱导的血小板聚集抑制 IC₅₀ 值优于化合物 **2**。苯环上的丙烯酸结构也是活性的关键基团,因为化合物羧基需要与口袋深处的 GLN 或 GLU 氨基酸残基产生氢键作用,则需要化合物具有一定的链长可以深入结合口袋,烯酸替换为苯甲酸后,如化合物 **6b** ~ **6e**,活性降低。苯环上的甲氧基取代也是活性关键基团,去掉甲氧基后,如化合物 **6f**,活性下降,苯环上甲氧基的数量对活性影响不大,如化合物 **6c** 为一个甲氧基取代,**6d** 为两个甲氧基取代,活性相差不大。更深入的构效关系正在进一步研究中。

3 结论

本文以活血化瘀中药阿魏酸为先导化合物,设计并合成了 6 个新的((吡嗪-3-基)甲氧基)芳酸衍生物。体外药效筛选结果显示:化合物 **6a** ~ **6f** 具有明显的抗血小板聚集活性,其中化合物 **6a**、**6e** 的活性优于奥扎格雷和阿魏酸。化合物 **6a** 的抗血小板聚集活性优于已报道的化合物(*E*)-3-(4-(吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸。

参考文献

- [1] ERKAN L G, GUVENC G, ALTINBAS B, *et al.* The effects of centrally injected arachidonic acid on respiratory system: Involvement of cyclooxygenase to thromboxane signaling pathway[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2016, **225**:1 - 7.
- [2] YU L, YANG B, WANG J, *et al.* Time course change of COX2-PGI2/TXA2 following global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus[J]. *Behav Brain Funct*, 2014, **11**(10):42.
- [3] 阿来·海拉希,迪丽努尔·马力克. 阿魏中阿魏酸的两种提取方法比较及响应曲面优化[J]. *化学世界*, 2019, **60**(7):400 - 409.
- [4] 李海燕,范明辉,时薛丽,等. 响应面法优化当归多糖超声提取工艺研究[J]. *食品研究与开发*, 2019, **40**(12):159 - 163.
- [5] 李伟,曾海松,顾东华,等. 多指标正交实验法优选当归止痒口服液的提取工艺[J]. *西北药学杂志*, 2019, **34**(4):439 - 443.
- [6] NADAL J M, GOMES M L S, BORSATO D M, *et al.* Spray-dried Eudragit © L100 microparticles containing

- ferulic acid; Formulation, *in vitro* cytoprotection and *in vivo* anti-platelet effect [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, **64**:318–328.
- [7] 陈阜新, 汪莲开. 阿魏酸对巨噬细胞泡沫样化过程中胆固醇流出的影响及可能机制[J]. *中国中药杂志*, 2015, **40**(3):533–537.
- [8] 高晓慧. 阿魏酸衍生物的设计、合成及抑制乙酰胆碱酯酶的构效关系研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [9] 潘万里. 阿魏酸衍生物的设计、合成及多靶点抗AD生物活性研究[D]. 南阳: 南阳师范学院, 2016.
- [10] QI D, LI Q, CHEN C, *et al.* Ferulic acid modification enhances the anti-oxidation activity of natural Hb *in vitro* [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, **46** (sup1):1191–1199.
- [11] 邹春明, 孙亚南, 王琪, 等. 阿魏酸抗抑郁作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2019, **34**(2):569–576.
- [12] 刘艳红, 杨子佳, 祝钧. 阿魏酸酯类衍生物的制备及其在化妆品中的应用[J]. *化学世界*, 2014, **11**:700–704.
- [13] 杨鹏, 杨娟, 王伟, 等. 阿魏酸衍生物的合成及其除草活性测定[J]. *植物保护学报*, 2015, **42**(6):1050–1056.
- [14] KUMAR N, PRUTHI V. Potential applications of ferulic acid from natural sources [J]. *Biotechnol Rep*, 2014, **4**:86–93.
- [15] 马逢时, 李家明, 李传润, 等. 阿魏酸衍生物及其生物活性[J]. *药学进展*, 2008, **32**(8):345–350.
- [16] 孙晓明, 辛嘉英, 林雪, 等. 阿魏酸及其衍生物在食品添加剂领域研究进展[J]. *中国食品添加剂*, 2019, **1**:170–176.
- [17] 吴子阳, 秦丹, 李有明, 等. 饮料酒中阿魏酸的研究进展[J]. *中国酿造*, 2018, **37**(11):1–6.
- [18] 李家明, 马逢时, 龙子江, 等. ((吡啶-3-基)甲氧基)芳酸衍生物的合成及抗血小板聚集活性[J]. *化学研究与应用*, 2011, **23**(4):424–430.
- [19] 李家明, 赵永海, 钟国琛, 等. 阿魏酸衍生物的合成及抗血小板聚集活性[J]. *药学报*, 2011, **46**(3):305–310.
- [20] TESTSUO A, TAISUKE H, YUKIERU S, *et al.* Structure-activity relationship study on the 6-membered heteroaromatic ring system of diphenylpyrazine-type prostacyclin receptor agonist [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, **17**(23):6588–6592.
- [21] 杨雨, 左建, 李家明, 等. 苯丙烯酰胺类化合物的设计、合成及抗血小板聚集活性[J]. *药学报*, 2017, **52**(1):120–125.