

## 阿魏酸衍生物的合成及抗血小板聚集活性

李家明\*, 赵永海, 钟国琛, 龙子江, 周 鹏, 袁 明

(安徽中医学院药学院、安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230031)

**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, 设计合成了 6 个阿魏酸衍生物, 其结构经 IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 及 MS 确证。体内药效筛选结果显示, 阿魏酸衍生物对二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集具有较好的抑制活性, 其抑制作用明显强于阳性对照药奥扎格雷钠。

**关键词:** 阿魏酸; 阿魏酸衍生物; 血栓; 抗血小板聚集

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 03-0305-06

## Synthesis of ferulic acid derivatives and their inhibitory effect on platelet aggregation

LI Jia-ming\*, ZHAO Yong-hai, ZHONG Guo-chen, LONG Zi-jiang, ZHOU Peng, YUAN Ming

(Anhui Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, School of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

**Abstract:** Ferulic acid, an useful compound of Chinese traditional medicine, was used as leading compound. Six ferulic acid derivatives were designed and synthesized based on bioisosterism. Their structures were characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and mass spectra. *In vivo* experiment showed that ferulic acid derivatives had good inhibitory effects on adenosine diphosphate (ADP) induced platelet aggregation, which were significantly higher than that of Ozagrel.

**Key words:** ferulic acid; ferulic acid derivatives; thrombosis; platelet aggregation inhibition

我国中药资源丰富, 临床疗效确切, 其有效成分丰富多样, 结构独特, 是先导化合物的重要来源之一<sup>[1]</sup>。从传统活血化瘀中药中筛选具有抑制血小板聚集作用的有效成分作为先导物, 利用现代药物化学原理对先导物进行药物设计、合成, 从中筛选出疗效好、副作用少的治疗血栓栓塞性疾病药物具有重要的理论意义和临床应用价值。

阿魏酸 (ferulic acid, 图 1) 系当归、川芎等传统活血化瘀中草药的主要有效成分, 现已人工合成。药理学研究表明, 其具有抑制血小板聚集、抑制 5-羟色

胺从血小板中释放、阻止静脉旁路血栓形成、抗动脉粥样硬化、抗氧化、增强免疫功能等作用。随着对阿魏酸药理作用研究的深入, 激起了人们对阿魏酸结构改造与修饰的浓厚兴趣, 设计并合成了许多阿魏酸衍生物<sup>[2]</sup>。作者所在的科研小组将川芎嗪和阿魏酸进行拼合合成了 (*E*)-3-[4-[(3, 5, 6-三甲基吡嗪-2-基)甲氧基]-3-甲氧基苯基] 丙烯酸, 体外药效筛选结果显示, 对 ADP 诱导的血小板聚集具有显著的抑制活性, 其 IC<sub>50</sub> 是奥扎格雷的 5.7 倍, 是阿魏酸川芎嗪盐的 192 倍<sup>[3]</sup>。

血栓烷素 (TXA<sub>2</sub>) 是花生四烯酸代谢过程中生成的具有强生理活性的产物, 研究表明许多心血管疾病的发生与 TXA<sub>2</sub> 的过多生成有关。TXA<sub>2</sub> 的生成是通过体内一系列的酶而发挥作用, 在这些途径中都需要 TXA<sub>2</sub> 合成酶的参与。奥扎格雷 (Ozagrel) 和

收稿日期: 2010-10-08.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2009ZX09103-123); 安徽高校省级自然科学研究重点项目 (KJ2010A206).

\*通讯作者 Tel: 86-551-5169321, E-mail: lijiaming2004@sina.com

Dazoxiben (图 1) 为选择性 TXA<sub>2</sub> 合成酶抑制剂, 具有很强的抗血小板聚集作用, 它们的结构特征均为一端为碱性基团, 另一端为酸性基团。奥扎格雷临床上主要用于急性脑梗死、冠心病和心绞痛的治疗<sup>[4, 5]</sup>。

为了进一步研究阿魏酸衍生物抗血小板聚集性的构效关系, 本文以奥扎格雷和 Dazoxiben 为模型化合物, 以阿魏酸为先导物, 用二甲氨基、哌啶基和吗啉基替代咪唑基, 设计合成了 6 个阿魏酸衍生物, 测定了它们对 ADP 诱导的血小板聚集的抑制活性, 并对其构效关系进行分析和讨论 (见合成路线 1 和 2)。6 个阿魏酸衍生物中化合物 3e 作为中间体应用于吡唑并嘧啶类小电导钙激活钾通道抑制剂的合成中, 未见操作方法和光谱数据<sup>[6]</sup>; 化合物 3a~3c 经 SciFinder 检索为商业公司化合物库产品, 但未见文献报道; 化合物 3d 和 3f 为新化合物。化合物 3a~3f 抗血小板聚集活性未见文献报道。

## 结果与讨论

### 1 目标化合物的合成

合成了 6 个阿魏酸衍生物, 其物理性质及光谱数据见表 1。

### 2 阿魏酸衍生物的抗血小板聚集活性

阿魏酸衍生物的体内抗血小板聚集实验结果 (表 2) 表明, 化合物 3a~3f 对 ADP 诱导的血小板聚集具有显著的抑制活性, 均强于奥扎格雷钠阳性药, 其中化合物 3a、3e 的抑制活性分别是奥扎格雷钠的 3.4 倍和 3.7 倍, 显示出良好的新药开发前景。

### 3 阿魏酸衍生物的构效关系讨论

咪唑类和吡啶类 TXA<sub>2</sub> 合成酶抑制剂 (如奥扎格雷, Dazoxiben 和 Isbogrel) 的结构特征为碱性氮原子和一个羧基间相距 0.85~1.0 nm, 这一长度类似于前列腺素 PGH<sub>2</sub> 分子中羧基与 1/2 过氧基之间的距离, 可能适合与 TXA<sub>2</sub> 合成酶结合, 产生抑制作用<sup>[5, 7]</sup>。为

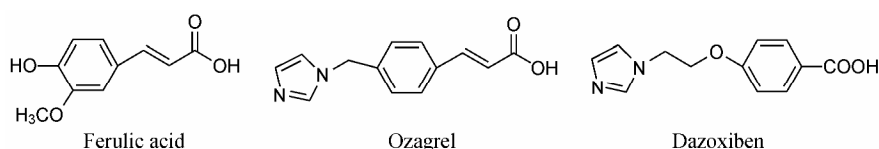
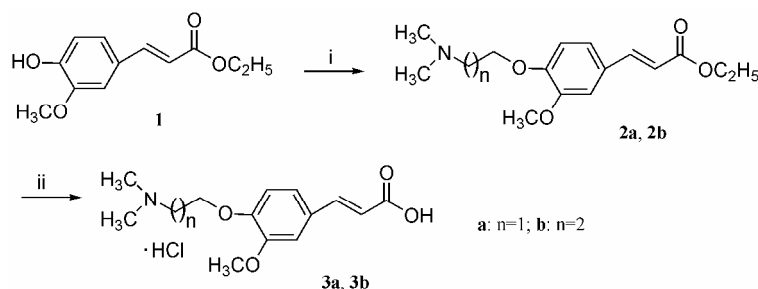
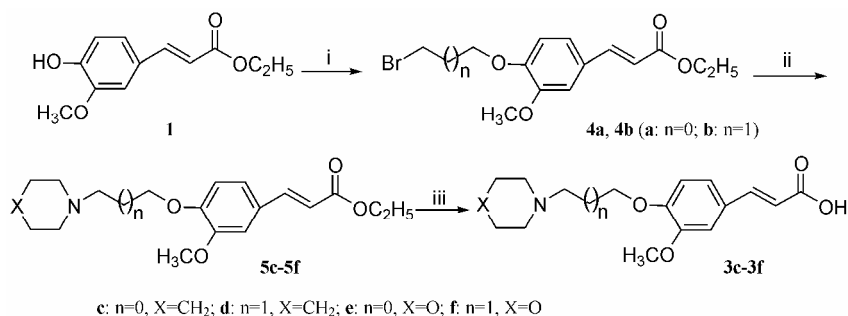


Figure 1 Structures of ferulic acid, Ozagrel and Dazoxiben



Reagents and conditions: (i) 2-chloro-*N,N*-dimethylethanamine hydrochloride or 3-chloro-*N,N*-dimethylpropan-1-amine hydrochloride, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, 90 °C, 7 h; (ii) (1) NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O; (2) conc. HCl

Scheme 1 Synthetic route of target compounds 3a and 3b



c: n=0, X=CH<sub>2</sub>; d: n=1, X=CH<sub>2</sub>; e: n=0, X=O; f: n=1, X=O

Reagents and conditions: (i) 1, 2-dibromoethane or 1, 3-dibromopropane, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/butanone, 80 °C, 6 h; (ii) piperidine or morpholine, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/isopropyl alcohol, 85 °C, 5 h; (iii) (1) NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O; (2) conc. HCl

Scheme 2 Synthetic route of target compounds 3c – 3f

**Table 1** Physical constants and spectral data of compounds **3a** – **3f**

Compd.	Yield/%	mp/°C	<sup>1</sup> H NMR (300/400 MHz)	HR-MS ( <i>m/z</i> ) [M] <sup>+</sup> (calcd.) (Found)	ESI-MS ( <i>m/z</i> ) [M+H] <sup>+</sup>
<b>3a</b>	88.5	217.8–218.4	(D <sub>2</sub> O, 300 MHz) δ: 7.33 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, ArCH=), 6.95–6.99 (m, 2H, Ar-H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.11 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.73 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.89 (s, 6H, -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 265.131 4 (265.129 5)	266.13
<b>3b</b>	80.6	214.4–215.4	(D <sub>2</sub> O, 300 MHz) δ: 7.45 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, ArCH=), 7.05–7.09 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.23 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.78 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.29 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.87 (s, 6H, -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.15–2.18 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> 279.147 0 (279.146 3)	280.09
<b>3c</b>	87.4	180.9–182.6	(D <sub>2</sub> O, 300 MHz) δ: 7.50 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, ArCH=), 7.12–7.15 (m, 2H, Ar-H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.26 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.36 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.84 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.60–3.51 (m, 4H, α H in piperidine and NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.99 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H, α H in piperidine), 1.96–1.44 (m, 6H, β, γ H in piperidine)	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> 305.162 7 (305.162 3)	306.16
<b>3d</b>	85.2	>250	(D <sub>2</sub> O, 300 MHz) δ: 7.43 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, ArCH=), 7.02–7.03 (m, 2H, Ar-H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.19 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.04–4.07 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.76 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.52 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H, α H in piperidine), 3.22 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.87 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H, α H in piperidine), 2.14–2.18 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 1.92–1.36 (m, 6H, β, γ H in piperidine)	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> 319.178 4 (319.173 9)	320.18
<b>3e</b>	89.3	211.7–214.9	(D <sub>2</sub> O, 400 MHz) δ: 7.49 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H, ArCH=), 7.13–7.15 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.27 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H, =CH), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OAr), 4.06–4.09 (br s, 2H, α H of -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - in morpholine), 3.82–3.84 (m, 5H, -OCH <sub>3</sub> and β H of -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> in morpholine), 3.64 (t, 2H, <i>J</i> = 5.2 Hz, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.56–3.59 (m, 2H, α H of -CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> - in morpholine), 3.28–3.30 (m, 2H, β H of -CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> - in morpholine)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> 307.142 0 (307.132 3)	308.04
<b>3f</b>	86.9	166.5–167.8	(D <sub>2</sub> O, 300 MHz) δ: 7.32 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, ArCH=), 6.93–6.95 (m, 2H, Ar-H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.09 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.01–4.08 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O and α H of -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> in morpholine), 3.71–3.78 (m, 5H, -OCH <sub>3</sub> and β H of -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> in morpholine), 3.52 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H, α H of -CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> - in morpholine), 3.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.13 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H, β H of -CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> - in morpholine), 2.14–2.20 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> 321.128 6 (321.126 9)	322.20

**Table 2** The inhibitory effect of ferulic acid derivatives on platelet aggregation (*n* = 6,  $\bar{x} \pm s$ ). \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01 vs control

Group	Maximum aggregation rate/%	Inhibitory of aggregation/%
Control	38.0 ± 6.3	
Ozagrel	28.6 ± 3.8*	24.7
<b>3a</b>	6.4 ± 1.2**	83.1
<b>3b</b>	14.0 ± 1.7**	63.2
<b>3c</b>	11.3 ± 2.1**	70.3
<b>3d</b>	15.3 ± 2.2**	59.7
<b>3e</b>	3.3 ± 1.5**	91.4
<b>3f</b>	9.6 ± 1.6**	74.9

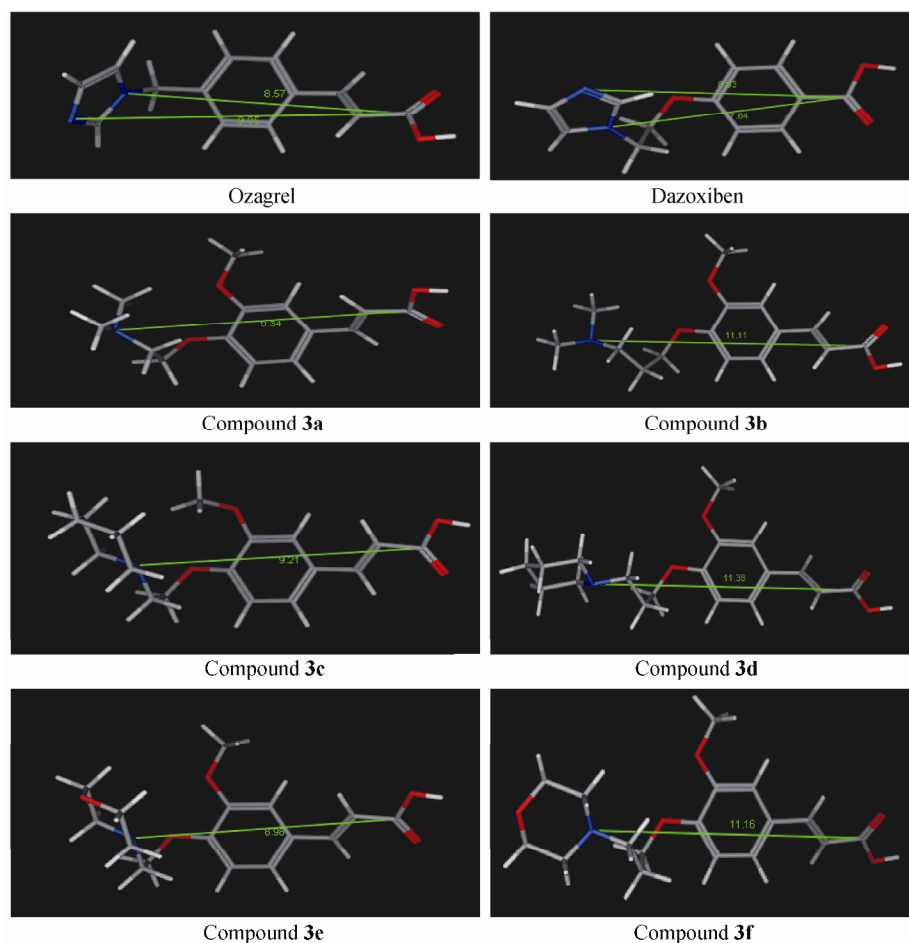
了探讨阿魏酸衍生物的构效关系, 作者用 MOE<sup>[8]</sup>软件中 Energy minizer 功能计算了阿魏酸衍生物分子在最低能量状态下碱性氮原子和羧基间的距离 (图 2)。

在最低能量状态下, 奥扎格雷和 Dazoxiben 分子末端碱性氮原子和羧基间的距离分别为 0.985 nm 和 0.883 nm, 化合物 **3a**、**3c** 和 **3e** 碱性氮原子和羧基间的距离分别为 0.934 nm、0.921 nm 和 0.898 nm, 化合物 **3b**、**3d** 和 **3f** 碱性氮原子和羧基间的距离分别为 1.111 nm、1.138 nm 和 1.116 nm。化合物 **3a**、

**3c** 和 **3e** 碱性氮原子和羧基间的距离与奥扎格雷、Dazoxiben 分子末端碱性氮原子和羧基间的距离接近, 且小于 1.0 nm, 符合 TXA<sub>2</sub> 合成酶抑制剂的结构特征, 与药效筛选结果 **3a**、**3c**、**3e** 活性强于 **3b**、**3d**、**3f** 相吻合。化合物 **3a**~**3f** 对 ADP 诱导的血小板聚集都具有显著的抑制活性, 均强于奥扎格雷钠阳性药, 说明阿魏酸衍生物分子中碱性氮原子与羧基间距离在 0.921~1.14 nm, 都可能与 TXA<sub>2</sub> 合成酶相关作用区域结合, 但小于 1.0 nm 时活性较好。同时分子结构中苯环上的甲氧基以及吗啉环上的氧原子均可能增加 TXA<sub>2</sub> 合成酶的结合度, 对抑制活性产生一定影响, 例如 **3e**、**3f** 的抑制活性分别强于 **3c** 和 **3d**, 也可能受其他原因影响, 如碱性增加、静电相互作用增强、位阻及疏水相互作用方面的变化等。详细的构效关系正在进一步研究之中。

## 实验部分

**仪器与试剂** WRS-1B 数字熔点仪、SGW X-4 型显微熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司), 温度未校正; LCQ ADVANTAGE MAX 质谱仪 (FINNIGA



**Figure 2** The distance between terminal nitrogen atom and carboxyl of Ozagrel, Dazoxiben and compounds **3a–3f** under lowest energy

公司)、Micromass GCT-MS (英国质谱公司); Nicolet Avatar 370DTGS 型红外光谱仪 (Therm-Electron Corporation); Bruker 300、400 MHz 超导核磁共振仪, TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO}-d_6$  为溶剂; LG-PABER-1 型血小板聚集仪 (北京世帝科学仪器公司); 80-2 台式低速离心机 (上海医疗器械集团有限公司手术器械厂); ADP (SIGMA 公司, 批号: 107K7030), 奥扎各雷钠 (莱奥, 40 mg/支, 大连美罗大药厂), 阿魏酸乙酯 (武汉合中精细化工有限公司), 其余试剂均为分析纯; 家兔, 雄性, 2.0~2.5 kg, 由南京市江宁区青龙山动物养殖厂提供, 许可证号: SCXK(苏)2007-0008。

### 1 (*E*)-3-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯 (**2a**) 的合成<sup>[9, 10]</sup>

在三颈瓶中加入阿魏酸乙酯 (3.0 g, 0.013 mol)、*N,N*-二甲氨基氯乙烷盐酸盐 (2.3 g, 0.016 mol)、碳酸钾 (3.7 g, 0.027 mol)、DMF (50 mL), 于 90 °C 下反应 7 h, TLC (展开剂: 乙酸乙酯) 检测至反应基本完全, 冷却, 过滤得滤液, 加水 50 mL, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 用水 (3×25 mL) 洗涤

后, 经无水硫酸钠干燥, 减压回收乙酸乙酯后得灰黄色液体, 经硅胶柱色谱分离, 乙酸乙酯为洗脱剂, 收集产物, 减压回收溶剂后得 **2a** 3.3 g, 淡黄色液体, 收率 84.3%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.63 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.07~7.12 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.30 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.23~4.32 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.00 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.49 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); ESI-MS  $m/z$ : 294.09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

用类似方法得到了化合物 **2b**。

(*E*)-3-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯 (**2b**), 淡黄色液体, 收率 79.5%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.63 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, ArCH=), 7.06~7.10 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.31 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.26 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.99~2.08 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.34 (t,  $J = 7.2$

Hz, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 308.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2 (E)-3-(4-(2-溴乙氧基)-3-甲氧基)苯丙烯酸乙酯 (4a)<sup>[11]</sup>

在三颈瓶中依次加入 1, 2-二溴乙烷 (10 g, 0.05 mol)、碳酸钾 (10 g)、丁酮 (100 mL), 分批加入阿魏酸乙酯 (5.0 g, 22.5 mmol), 搅拌下于 80 °C 反应, 反应 6 h 后, TLC [石油醚-乙酸乙酯 (4 : 1,  $v/v$ ) 为展开剂] 检测显示反应基本完全, 冷却后, 过滤, 用少量乙酸乙酯洗涤滤饼, 减压回收溶剂后得淡黄色油状物, 经硅胶柱色谱分离, 石油醚-乙酸乙酯 (4 : 1) 为洗脱剂, 得 4.3 g **4a**, 白色晶体, 收率 58.0%, mp 87.4~89.3 °C; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.62 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.07~7.10 (m, 2H, ArH), 6.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 6.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, CH=), 4.35 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 328.76  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

用类似方法得到了化合物 **4b**。

(E)-3-(4-(3-溴丙氧基)-3-甲氧基)苯丙烯酸乙酯 (**4b**) 白色晶体, 收率 70.5%, mp 74.2~74.8 °C; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.63 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.06~7.10 (m, 2H, ArH), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 6.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, CH=), 4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.19 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.34~2.42 (m, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 342.80  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 3 (E)-3-(3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酸乙酯 (5c) 的合成<sup>[12]</sup>

在三颈瓶中加入 (E)-3-(4-(2-溴乙氧基)-3-甲氧基)苯丙烯酸乙酯 (5.0 g, 0.015 mol)、哌啶 (1.9 g, 0.022 mol)、碳酸钾 (3.1 g, 0.023 mol) 及异丙醇 (70 mL), 搅拌下于 85 °C 反应 5 h, TLC 检测反应 (展开剂: 乙酸乙酯) 至反应基本完全, 冷却, 过滤, 减压回收异丙醇, 得淡黄色油状液体, 经硅胶柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 分离得 2.5 g **5c**, 淡黄色油状液体, 收率 48.2%; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.62 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.05~7.09 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.30 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.17 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.81 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.52 (br s, 4H,  $\alpha$  H in piperidine), 1.63~1.44 (m, 6H,  $\beta$ ,  $\gamma$  H in piperidine),

1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 334.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

用类似方法得到了化合物 **5d**~**5f**。

(E)-3-(3-甲氧基-4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)丙烯酸乙酯 (**5d**), 淡黄色油状液体, 收率 57.3%; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.63 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.06~7.10 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.31 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.89 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.56 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.48 (br s, 4H,  $\alpha$  H in piperidine), 2.06~2.11 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.66~1.46 (m, 6H,  $\beta$ ,  $\gamma$  H in piperidine), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 348.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(E)-3-(3-甲氧基-4-(2-(吗啉乙氧基)苯基)丙烯酸乙酯 (**5e**), 淡黄色油状液体, 收率 54.8%; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.62 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.07~7.11 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.31 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.75 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  in morpholine), 2.88 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.61 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$  in morpholine), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 336.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(E)-3-(3-甲氧基-4-(3-(吗啉丙氧基)苯基)丙烯酸乙酯 (**5f**), 淡黄色油状液体, 收率 52.9%; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.64 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, ArCH=), 7.07~7.11 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, =CH), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.73 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  in morpholine), 2.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.48 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$  in morpholine), 2.02~2.07 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 350.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 4 (E)-3-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸盐酸盐 (3a) 的合成

在圆底烧瓶中依次加入 (E)-3-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯 (3.0 g, 0.010 mmol)、NaOH (0.5 g, 0.013 mmol)、乙醇 (15 mL)、纯净水 (10 mL), 室温水解 4 h, TLC [展开剂:  $\text{CHCl}_3$ -甲醇 = 4 : 1] 检测反应基本完全, 用 12 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸调节 pH 至 2 左右, 减压回收溶剂至蒸干, 加入 15 mL 无水乙醇, 水浴加热 10 min, 趁热抽滤, 冷却, 有白

色沉淀析出, 过滤, 滤饼用无水乙醇重结晶, 干燥, 得 **3a**, 白色晶体 2.4 g, 产率 88.5%。

用类似方法得到了化合物 **3b**~**3f**, 物理常数及谱图数据见表 1。

## 5 阿魏酸衍生物的体内抗血小板聚集实验<sup>[13]</sup>

**5.1 给药剂量及配制方法** 奥扎格雷钠的人用剂量为 120 mg·60 kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 换算家兔的给药剂量为 6 mg·kg<sup>-1</sup>。奥扎格雷钠家兔给药体积为 2 mL·kg<sup>-1</sup>, 家兔的给药浓度为 11.99 mmol·L<sup>-1</sup>, 阿魏酸衍生物 (**3a**~**3f**) 的给药浓度与奥扎格雷钠等摩尔浓度。

称取奥扎格雷钠 75 mg, 加 25 mL 生理盐水溶解, 终浓度为 11.99 mmol·L<sup>-1</sup>。称取等摩尔的阿魏酸衍生物样品, 先加 15 mL 生理盐水, 超声溶解, 再加入 1 mol·L<sup>-1</sup> NaOH 溶液 20~50 μL 使溶液完全澄清, 再加生理盐水稀释至所需容积。

**5.2 阿魏酸衍生物体内对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率的影响** 将雄性大耳白家兔, 随机分组, 每组 6 只。分别给予奥扎格雷钠、生理盐水和阿魏酸衍生物 (**3a**~**3f**), 给药体积为 2 mL·kg<sup>-1</sup>。耳缘静脉给药 10 min 后麻醉, 颈动脉插管取血, 以 3.8% 的枸橼酸钠 (1:9) 抗凝, 以 800 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 制备富血小板血浆 (PRP), 剩余部分以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 制备贫血小板血浆 (PPP)。以 PPP 调零, 取 270 μL PRP 加入比浊管中, 37 °C 温育 5 min, 然后加入 ADP (终浓度为 30 μmol·L<sup>-1</sup>) 诱导聚集, 用血小板聚集仪检测血小板最大聚集率, 按下列公式计算血小板聚集抑制率:

血小板聚集抑制率 = [(空白对照组最大聚集率 - 给药组最大聚集率) / 空白对照组最大聚集率] × 100%, 并将结果进行组间 *t* 检验比较, 数据见表 2。

## References

- [1] Yu DQ. Prospect in the study of creating new drugs from Chinese herbal medicine [J]. Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报), 2002, 24: 335–338.
- [2] Ma FS, Li JM, Li CR, et al. The research progresses of ferulic acid derivatives and its bioactivities [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2008, 32: 345–350.
- [3] Li JM, Zhao YH, Ma FS, et al. Synthesis of ligustrazine-aromatic acid derivatives and their inhibitory effect on platelet aggregation [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2008, 28: 1578–1583.
- [4] Iizuka K, Akahane K, Momose D, et al. Highly selective inhibitors of thromboxane synthetase. 1. Imidazole derivatives [J]. J Med Chem, 1981, 24: 1139–1148.
- [5] Liu XJ, Fang L, Cheng MS. Progress of TXSIs and TXA2 receptor antagonists [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2002, 26: 143–146.
- [6] Takamuro I, Sekine Y, Tsuboi Y, et al. A pyrazolopyrimidine compound and a process for preparing the same: WO2004064721A2 [P]. 2004-08-05.
- [7] Kato K, Ohkawa S, Terao S, et al. Thromboxane synthetase inhibitors (TXSI). Design, synthesis, and evaluation of a novel series of omega-pyridylalkenoic acids [J]. J Med Chem, 1985, 28: 287–294.
- [8] Chemical Computing Group Inc. MOE 2008.10, Copyright (c) 1997–2008.
- [9] Gao Y, Voigt J, Zhao H, et al. Utilization of a peptide lead for the discovery of a novel PTP1B-binding motif [J]. J Med Chem, 2001, 44: 2869–2878.
- [10] Das U, Alcom J, Shrivastav A, et al. Design, synthesis and cytotoxic properties of novel 1-[4-(2-alkylaminoethoxy) phenylcarbonyl]-3, 5-bis (arylidene)-4-piperidones and related compounds [J]. Eur J Med Chem, 2007, 42: 71–80.
- [11] Lee K, Lee JH, Boovannahalli KS, et al. (Aryloxyacetyl)amino benzoic acid analogues: a new class of hypoxia-inducible factor-1 inhibitors [J]. J Med Chem, 2007, 50: 1675–1684.
- [12] Lv PC, Li HQ, Xue JY, et al. Synthesis and biological evaluation of novel luteolin derivatives as antibacterial agents [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44: 908–914.
- [13] Zhang AL, Xu QP, Sun JL, et al. Experiment study of the effects of compound ginkgo Guttate Pills against thrombosis and platelet aggregation [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med (北京中医药大学学报), 2004, 27: 42–44.