噻吩并四氢吡啶衍生物的合成及其抗血小板聚集活性研究

周云松[1,2], 王平保[2], 刘 颖[2], 陈继方[3], 岳 南[2], 刘登科[2*]

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院, 天津 300193;
3. 天津工业大学环境与化学工程学院, 天津 300160)

摘要: 为了寻找新型的ADP受体拮抗剂类抗血栓药物, 合成了18个未见文献报道的噻吩并四氢吡啶衍生物, 化合物结构经 ^{1}H NMR 和 MS 确证。大鼠体内抗血小板聚集活性研究表明, 化合物 **C1** 的活性优于阳性对照药噻氯匹定, 值得进一步深入研究; 化合物 **A4**、**B2**、**C4** 和 **C7** 均有不同程度的抑制血小板聚集的活性。

关键词: 噻吩并四氢吡啶衍生物; 合成; ADP 受体拮抗剂; 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) 01-0070-05

Synthesis of thienopyridine derivatives and its anti-platelet activity *in vivo*

ZHOU Yun-song[1,2], WANG Ping-bao[2], LIU Ying[2], CHEN Ji-fang[3], YUE Nan[2], LIU Deng-ke[2*]

(*1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. School of Environmental and Chemical Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300160, China*)

Abstract: To explore novel ADP receptor inhibitors with anti-thrombotic activity, eighteen compounds were synthesized and their structures were confirmed by ^{1}H NMR and MS. The results showed that the activity of compound **C1** was superior to ticlopidine in platelet aggregation inhibition tests *in vivo* and worthy for further investigation. Compounds **A4**, **B2**, **C4** and **C7** possessed moderate platelet aggregation inhibitory activities.

Key words: thienopyridine derivative; synthesis; ADP receptor inhibitor; anti-platelet aggregation

血栓是由不同的病因和发病机制造成的血液异常凝固, 其发病率逐年增高, 严重危害人们的健康。ADP 是第一个被发现可以促进血小板聚集的活性物质,其与 P2Y12 受体结合后导致血小板活化, 活化的血小板之间容易相互聚集进而引发血栓[1]。ADP 受体拮抗剂包括可逆性抑制剂如替卡格雷、坎格雷洛[2]和不可逆性抑制剂, 如噻吩并四氢吡啶类药物氯吡格雷、普拉格雷。氯吡格雷是前体药物, 经细胞色素 P450 酶系代谢, 生成的活性代谢物与 P2Y12 不可逆结合, 从而阻止血小板活化。普拉格雷于 2009 年 3 月获得FDA批准[3], 用于预防急性冠脉综合征, 虽然表现出较好的血栓抑制活性, 却有致命的出血性风险。因此, 寻找高效低副作用的抗血栓药物是一个很有意义的课题。

通过对已上市的和文献报道的噻吩并四氢吡啶类化合物的结构分析, 保留噻吩并四氢吡啶母核, 通过生物电子等排及药物代谢原理设计了 3 类 18 个新型的噻吩并四氢吡啶衍生物, 并考察了它们对大鼠血小板聚集的抑制活性。

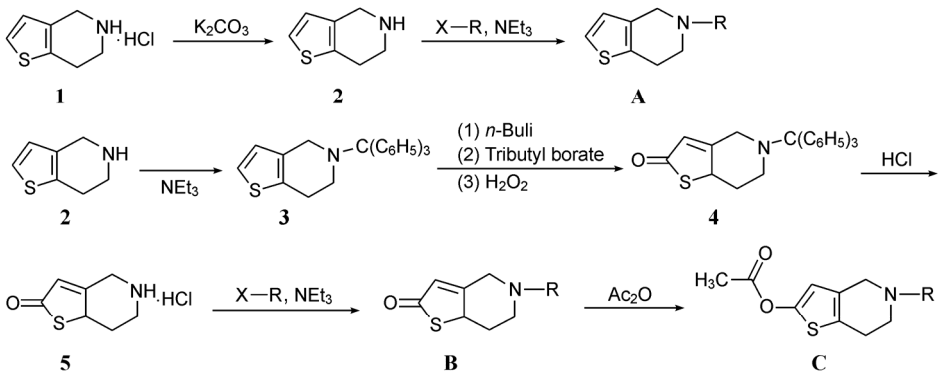
参照文献[4]的方法, 以噻吩并四氢吡啶的盐酸盐为原料, 合成了 18 个噻吩并四氢吡啶衍生物。目标化合物的合成见合成路线 1。

结果与讨论

1 实验结果

目标化合物的理化常数、波谱数据和活性数据依次见表 1～5。

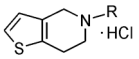
收稿日期: 2010-09-13.
基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09103-078); 天津市科技计划项目(09ZCKFSH01300).
*通讯作者 Tel / Fax: 86-22-23006856, E-mail: Liudk@tjipr.com



X: Cl, Br

Scheme 1 Synthetic route of compounds **A**, **B** and **C**

Table 1 Structures, physical properties and mp of target compound **A**



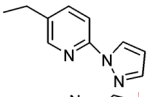
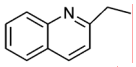
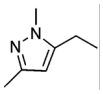
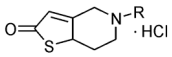
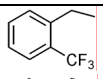
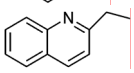
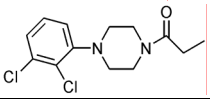
Compd.	R	Character	mp/℃
A1		White solid	66.5 − 68.2
A2		White solid	184.2 − 186.0
A3		White solid	244.0 − 246.7
A4		White solid	83.2 − 85.5
A5		White solid	113.6 − 115.8
A6		White solid	204.3 − 205.8

Table 2 Structures, physical properties and mp of target compound **B**

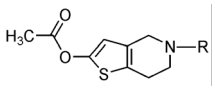


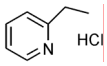
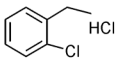
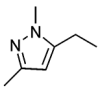
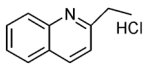
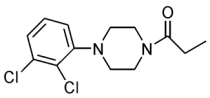
Compd.	R	Character	mp/℃
B1		White solid	158.1 − 160.2
B2		White solid	170.5 − 173.1
B3		White solid	159.8 − 161.2
B4		Yellow solid	165.0 − 165.9
B5		Yellow solid	209.0 − 210.6

2 讨论

2.1 成盐时溶剂的选择 化合物本身即游离碱若为油状物, 遇光不稳定, 成盐后为固体, 具有良好的稳定性。成盐时选用乙醇或者丙酮等极性大的溶剂, 滴加盐酸乙醇溶液后得到的产物发粘, 质量较差, 用乙醚作为溶剂并且滴加盐酸乙醚, 可以得到纯度高、松散的白色固体。

Table 3 Structures, physical properties and mp of target compound **C**



Compd.	R	Character	mp/℃
C1		White solid	92.3 − 93.9
C2		White solid	101.2 − 103.5
C3		White solid	184.2 − 185.9
C4		White solid	170.3 − 173.2
C5		White solid	190.5 − 192.4
C6		Yellow solid	209.0 − 210.0
C7		White solid	150.8 − 152.7

2.2 生物活性结果分析 从初步的实验结果可以看出, C 组化合物的活性明显优于 A、B 组化合物。当 N 取代邻近位置有含孤对电子的基团时 (**C1**, **C4**, **C7**), 有利于抗血小板凝聚的活性。其中化合物 **C1** 的活性较强, 其构效关系值得进一步的研究。噻吩并四氢吡啶类药物的活性代谢物是噻吩环开环[5], 2 位氧化或者乙酰化, 其活性没有表现出明显的构效关系, 但是 2 位氧乙酰化后稳定性大大提高。B 系列化合物的稳定性很差, 前后结果差别很大。整个系列

Table 4 Spectral data of target compounds

Compd.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)	MS (*m/z*)
A1	2.87−2.93 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 6.69−6.71 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.07−7.08 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.35−7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.57−7.59 (m, 1H), 7.54−7.67 (m, 2H)	254.0, 116.0, 89.0, 42.0
A2	3.07−3.10 (m, 2H), 3.36−3.64 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.88−6.90 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.44−7.45(d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.66−7.70 (t, 1H, *J* = 11.2 Hz), 7.80−7.83 (m, 2H), 8.39 (s, 1H)	297.1, 159.1, 110.0, 36.0
A3	3.17−3.20 (t, 2H, *J* = 11.2 Hz), 3.59−3.62 (t, 2H, *J* = 11.2 Hz), 4.35 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.87−6.88 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 7.43−7.44 (d, 1H *J* = 11.2 Hz), 7.64−7.67 (m, 1H), 8.02−8.04 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.11−8.15 (m, 1H), 8.75−8.76 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz)	231.0, 138.0, 110.0, 65.0, 36.0
A4	2.74−2.76 (t, 2H, *J* = 9.6 Hz), 2.78−2.80 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.55−6.56 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.74−6.76 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.23−7.24 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.79−7.80 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.89−7.96 (m, 2H), 8.40−8.41 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 8.59−8.60 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz)	296.1, 158.1, 110.0, 42.0
A5	2.90−2.92 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz), 3.68 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 6.69−6.70 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.07−7.08 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.50−7.54 (m, 1H), 7.69−7.73 (m, 2H), 7.80−7.82 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.08−8.14 (m, 2H)	143.0, 109.9, 43.0
A6	2.15 (s, 3H), 3.08−3.12 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 3.25−3.28 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.41 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27−4.31 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 4.50−4.53 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz), 6.41 (s, 1H), 6.92−6.93 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.44−7.46 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz)	246.0, 204.0, 138.0, 110.0, 66.0, 42.0
B1	2.03−2.14 (m, 1H), 2.49−2.57 (m, 1H), 3.45−3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.13−4.20 (t, 1H, *J* = 28.0 Hz), 4.43 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.54−7.59 (m, 1H), 7.85−7.86 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.00−8.06 (m, 1H), 8.21−8.28 (m, 1H)	313.0, 253.0, 159.0, 109.0, 36.0
B2	2.05−2.08 (m, 1H), 2.59−2.61 (d,1H, *J* = 8.8 Hz), 3.44−3.66 (m, 2H), 3.81−4.15 (m, 2H), 4.70−4.71 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz), 6.48 (s, 1H), 7.44−7.51 (m, 2H), 7.58−7.60 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.99−7.93 (m, 1H)	279.0, 219.1, 168.1, 125.0, 97.0, 36.0
B3	2.07−2.11 (m, 1H), 2.58−2.62 (m, 1H), 3.40−3.47 (m, 1H), 3.54−3.58 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.13−4.20 (t, 1H, *J* = 28.0 Hz), 4.43−4.47 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.52−4.60 (m, 1H), 4.72−4.76 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.54−7.59 (m, 1H), 7.83−7.86 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 7.99−8.06 (m, 1H), 8.69−8.72 (m, 1H)	154.0, 93.0, 36.0
B4	2.12−2.16 (m, 1H), 2.61−2.66 (m, 1H), 3.54−3.57 (t, 1H), 3.66−3.70 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.57−4.60 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.72−4.74 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.75−4.79 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.68−7.72 (t, 1H, *J* = 11.8 Hz), 7.84−7.88 (t, 2H, *J* = 16.0 Hz), 8.06−8.08 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.11−8.13 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.54−8.56 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz)	297.0, 169.1, 143.0, 65.0, 36.0
B5	2.07−2.09 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.60 (s, 1H), 3.00−3.04 (m, 4H), 3.40−3.68 (m, 6H), 4.20−4.27 (m, 2H), 4.46−4.48 (m, 2H), 4.76−4.80 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.13−7.17 (m, 1H), 7.31−7.34 (m, 2H)	425.0, 272.0, 200.0, 168.0, 97.0, 42.0
C1	2.25 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.45−7.49 (t, 1H, *J* = 14.8 Hz), 7.60−7.62 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.66−7.69 (t, 1H, *J* = 14.8 Hz), 7.80−7.82 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz)	312.0, 270.0, 145.0, 126.0, 89.0, 43.0
C2	2.27 (s, 3H), 2.81−2.83 (t, 4H, *J* = 8.0 Hz), 3.50 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.51−7.54 (m, 1H), 7.63−7.65 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.87−7.88 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz)	471.0, 355.0, 313.1, 253.1, 159.0, 126.0, 43.0
C3	2.78 (s, 3H), 2.98−3.18 (t, 2H, *J* = 11.6 Hz), 3.58−3.61 (t, 2H, *J* = 11.6 Hz), 4.25 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.44−7.50 (m, 1H), 7.98−7.98 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 8.00−8.02 (m, 1H), 8.69−8.70 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz)	289.1, 245.1, 196.0, 154.0, 93.1, 65.1, 43.0
C4	2.28 (s, 3H), 2.98−3.02 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 3.17−3.18 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 3.52 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.44−7.51 (m, 2H), 7.57−7.59 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.02−8.04 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz)	321.0, 279.0, 246.0, 154.0, 126.0, 43.0
C5	2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.96−3.00 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 3.18−3.19 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.40−3.43 (t, 1H, *J* = 13.6 Hz), 3.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.50−4.52 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.60 (s, 1H)	263.0, 196.0, 138.1, 109.0, 65.0, 36.0
C6	2.28 (s, 3H), 3.13−3.14 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.69−3.71 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.35 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.67−7.71 (t, 1H, *J* = 15.2 Hz), 7.83−7.87 (t, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.91−7.93 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.06−8.10 (t, 2H, *J* = 19.2 Hz), 8.53−8.55 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz)	196.1, 143.1, 115.1, 36.0
C7	2.26 (s, 3H), 2.70−2.71 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 2.77−2.80 (t, 2H, *J* = 10.4 Hz), 2.94 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.46 (s, 2H) 3.62 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.10−7.13 (m, 1H), 7.29−7.31 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz)	466.9, 196.0, 168.0, 126.0, 43.0

Table 5 Anti-platelet activity of target compounds. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. $^{**}P < 0.01$ (ticlopidine, **A1**, **A4**, **B2**, **C1**, **C4**, **C7** *vs* control)

Compd.	Maximum	Inhibition ratio/%	Compd.	Maximum	Inhibition ratio/%
Control	65.3 ± 9.6	−	**B3**	68.5 ± 8.5	−4.9
Ticlopidine	26.8 ± 8.6**	58.9	**B4**	60.7 ± 9.9	7.0
A1	47.8 ± 5.0**	26.8	**B5**	54.3 ± 8.8	16.8
A2	52.1 ± 4.5	20.2	**C1**	11.4 ± 7.7**	82.5
A3	58.6 ± 9.7	10.2	**C2**	64.7 ± 9.8	0.9
A4	34.6 ± 8.9**	47.0	**C3**	63.9 ± 9.0	2.1
A5	69.9 ± 11.6	−7.0	**C4**	33.2 ± 11.0**	49.2
A6	41.7 ± 10.0	36.1	**C5**	59.8 ± 9.0	8.4
B1	44.6 ± 11.6	31.7	**C6**	70.6 ± 9.6	−8.1
B2	34.2 ± 10.7**	47.6	**C7**	32.5 ± 9.1**	50.2

化合物的 R 取代基的苄基位都是非手性的, 其活性也不及手性类的化合物[6], 因此苄基位有可能是活性的关键位点。

实验部分

核磁共振仪是 BRUKER AV400, TMS 为内标; 质谱 VG ZAB-HS; YRT-3 熔点仪, 温度未校正; 所用的试剂均为分析纯。PAM-3 型双通道血小板聚集仪: 江苏省丹阳无线电厂产品。Wistar 大鼠: SPF 级, 雄性, 中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证号 SCXK (京) 2005-0013。阳性对照药物噻氯匹定为自制品, 经结构确证, 纯度 99.7%。

1 化学合成

1.1 A 类化合物的合成 (以 A2 为例)

将 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶的盐酸盐 (**1**, 17.5 g, 0.1 mol) 溶于 100 mL 蒸馏水, 冰浴冷却至 5 ℃, 加入 14.0 g 碳酸钾, 搅拌 1 h 后, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并乙酸乙酯相, 用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶油状物 (**2**, 13.5 g, 0.097 mol)。

将 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶 (**2**, 13.9 g, 0.1 mol) 溶于 60 mL 三氯甲烷及 *N*-甲基吗啉 (14.5 g, 0.1 mol) 混合液中, 加入邻三氟甲基溴苄 (24.0 g, 0.1 mol), 45 ℃反应 3 h 后, 用 50 mL 蒸馏水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 蒸干。硅胶柱色谱分离, 得一浅黄色油状物。将上述油状物溶于 30 mL 乙醚, 滴加盐酸乙醚至 pH = 3, 过滤, 干燥, 得白色固体 **A2**, mp 184.2～186.0 ℃, 收率 75%。

1.2 B 类化合物的合成

1.2.1 *N*-三苯甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶 (3) 的合成 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(**2**) (13.9 g, 0.1 mol), 溶于 60 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (l1.0 g, 0.11 mol), 升温至 30 ℃, 搅拌下滴加三苯基氯甲烷 (24 g, 0.11 mol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液, 1 h 内滴完, 继续搅拌 3 h, TLC 检测反应完成。反应液倒入 100 mL 水中, 分离有机相, 无水硫酸镁干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物用 30 mL 冷乙醇洗涤, 得白色固体 **3** (37.5 g, 98.5%), mp 95.5～96 ℃ (文献[7]: 收率 96%, mp 95 ℃)。

1.2.2 2-氧代-*N*-三苯甲基-2, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢噻吩并[3, 2-c]吡啶 (4) 的合成 将 **3** (38.0 g, 0.1 mol) 溶于经钠丝干燥的 THF (100 mL) 中, 搅拌下在 −5 ℃滴加正丁基锂 (60 mL, 0.15 mol), −10 ℃搅拌 1 h, 滴加硼酸三丁酯 (40 mL, 0.15 mol) 和 THF (100 mL) 的混合物, 保温反应 1 h。冷却至−15 ℃, 滴加 30%双氧水 (6.5 mL, 0.2 mol), 约 30 min 加完, 加毕后升温至 30 ℃, 搅拌 5 h, 加入 15 mL 冷水, 用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物用 30 mL 异丙醚重结晶, 得白色固体 **4** (32.0 g, 80%), mp 210.5～211 ℃ (文献[7]: 收率 64%, mp 210 ℃)。

1.2.3 2-氧代-2, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢噻吩并[3, 2-c]吡啶盐酸盐 (5) 的合成 将 **4** (39.7 g, 0.1 mol) 溶于 110 mL 乙醇中, 加热到 55 ℃, 加浓盐酸溶液调至 pH 3, 搅拌 1.5 h。减压蒸除溶剂, 剩余物中加入 100 mL 乙腈, 过滤, 得 **5** (18.7 g, 99 %), mp 210～212 ℃ (文献[8]: 收率 97%, mp 212 ℃)

1.2.4 5-取代-2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢噻吩并[3, 2-c]吡啶 (以 B1 为例) 的合成 将 0.1 mol 化合物 **5** 加入反应瓶中, 加入 100 mL 三氯甲烷和 29.0 g *N*-甲基吗啉 (0.2 mol), 搅拌下加入三氟甲基溴苄 (53.0 g, 0.11 mol), 回流 4 h, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残余物用硅胶柱色谱分离, 得到无色油状物, 溶于乙醚, 加入盐酸乙醚溶液调节 pH = 5, 得化合物 **B1**, 产率 60%, mp 158.1～160.2 ℃。

1.3 C 类化合物的合成 (以 C2 为例)

将 0.1 mol 化合物 **B1**, 用 150 mL 乙腈溶解, 加入 *N*-甲基吗啉 (14.5 g, 0.1 mol), 加入乙酸酐 10 g, 搅拌下 30 ℃反应 2 h, 减压蒸除溶剂, 加入 100 mL 三氯甲烷, 用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 硅胶柱色谱分离, 得到目标产物 **C2**, 产率 56%, mp 101.2～103.5 ℃。

2 药理实验

健康雄性 Wistar 大鼠, 体重 200～250 g, 随机分组。设正常及噻氯匹定对照组, 灌胃给药, 剂量 30 $mg\cdot kg^{-1}$。正常对照组给予等量的 0.5% CMC-Na。给药后 2 h 腹腔注射 40 $mg\cdot kg^{-1}$ 戊巴比妥钠 (1 $mL\cdot kg^{-1}$) 麻醉, 腹主动脉采血, 用 3.8% 枸橼酸钠抗凝, 分别制备富血小板血浆 (PRP) 和贫血小板血浆 (PPP), 用 PAM-3 型双通道血小板聚集仪测定 ADP (终浓度: 1.08 $\mu mol\cdot L^{-1}$) 诱导的血小板最大聚集百分率 (maximum) 及抑制率 (inhibition ratio), 见表 5。

血小板聚集抑制率按下式计算:

血小板聚集抑制率 (%) = [1 − (给药管聚集百分率/对照管聚集百分率)] × 100%

References

[1] Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors [J]. Annu Rev Pharmacol Toxico1, 2006, 46: 277−300.

[2] Steinhubl SR, Oh JJ, Oestreich JH, et a1. Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: pharmacodynamic evidence of a competitive effect [J]. Thromb Res, 2008, 121: 527−534.

[3] Spinler SA, Rees C. Review of prasugrel for the secondary prevention of atherothrombosis [J]. J Manag Care Pharm, 2009, 15: 383−395.

[4] Manne SR, Sajja E, Ghojala VR. Improved process for the preparation of prasugrel and its pharmceutically acceptable salts: WO, 2009066326A2 [P]. 2009-05-28.

[5] Collet JP, Montalescot G. P2Y12 inhibitors: thienopyridines and direct oral inhibitors [J]. Hämostaseologie, 2009, 29: 339−348.

[6] Chen D. Design, Synthesis, Activity Evaluation of Thieno-pyridine Derivatives and Its Pharmacophore Model (噻吩并吡啶类衍生物的设计、合成、活性评价及其药效团模型) [D]. Tianjin: Tianjin University, 2009.

[7] Alain B, Daniel F, Jean-Pierre M, et al. Derivatives of alpha-(2-oxo-2, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahy drothieno[3, 2-c]-5-pyridyl) phenyl acetic acid, and their use as platelet and thrombotic aggregation inhibitiors: US, 4740510 [P]. 1988-04-26.

[8] Sun ZG, Hou J, Zou Q, et a1. Synthesis of prasugrel [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2009, 40: 244−246.

《药学学报》系列网络英文刊将在 2011 年正式出版

《药学学报》系列网络英文刊经过多年酝酿、近两年的准备 (见药学学报网站www.yxxb.com.cn 英文网刊) 近日与荷兰 Elseviers 出版公司达成合作出版协议, 拟于 2011 年正式出版。出版周期为双月刊。论文将在 Elseviers 期刊数据库 ScienceDirect 平台以 OA 方式刊出, 便于广大读者免费阅读和下载。

《药学学报》系列网络英文刊是《药学学报》中文刊的延伸, 集中报道国内外药学领域最新研究进展和成果, 其内容和形式与《药学学报》中文刊一致。栏目包括综述、研究论文和研究快报, 专业涉及药理、药物化学、天然药物化学、药物分析、药剂及生药等药学学科。目前投稿方式和论文格式同《药学学报》中文刊, 但不收审稿费、版面费, 也不支付稿费。

欢迎国内外药学研究工作者积极投稿。

《药学学报》编辑部

2011 年 1 月