

2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶的合成及对 PC12 细胞缺氧缺糖的保护作用

高迷想, 何 清[#], 韩文勇, 张尊听^{*}

(药用资源与天然药物化学教育部重点实验室, 西北濒危药材资源开发国家工程实验室,
陕西师范大学化学与材料科学学院, 陕西 西安 710062)

摘要: 以异黄酮和盐酸胍为原料, 合成了 6 种未见报道的 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物, 采用 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析对其结构进行了表征。采用 MTT 法, 研究了 6 种 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物对连二亚硫酸钠导致 PC12 细胞缺氧缺糖的影响。实验表明, 6 种 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶对 PC12 细胞缺氧缺糖损伤均有神经保护作用, 可提高损伤模型中 PC12 细胞的存活数, 降低细胞损伤程度。

关键词: 嘧啶; 异黄酮; PC12 细胞; 缺氧缺糖

中图分类号: R916.2

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 09-1123-05

Synthesis of 2-amino-4, 5-diarylpyrimidines and their protective effects against oxygen-glucose deprivation in PC12 cells

GAO Mi-xiang, HE Qing[#], HAN Wen-yong, ZHANG Zun-ting^{*}

(Key Laboratory of Ministry of Education for Medicinal Resource and Natural Pharmaceutical Chemistry,
National Engineering Laboratory for Resource Development of Endangered Crude Drug in Northwest of China,
School of Chemistry and Materials Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: A series of 6 novel 2-amino-4, 5-diarylpyrimidines were synthesized by the reaction of isoflavones with guanidine. They were identified by the spectra of IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The protective effects of 2-amino-4, 5-diarylpyrimidines against oxygen-glucose deprivation leading by sodium hydrosulfite in PC12 cells were studied by MTT method. It was shown that 2-amino-4, 5-diarylpyrimidines exhibited neuroprotective effects against oxygen-glucose deprivation injury in PC12 cells, which could increase the amount of survival PC12 cells and reduce their injured degree in the model.

Key words: pyrimidine; isoflavone; PC12 cell; oxygen-glucose deprivation

嘧啶是一类重要的杂环化合物, 广泛应用于医药、农药领域。大量研究表明该类化合物具有较好的生物活性, 如抗病毒^[1]、抗癌^[2]、杀菌^[3]、杀虫等^[4]。目前, 通过脒或胍与 α, β -不饱和酮^[5]、 β -二酮^[6]、 β -烷氧基烯酮^[7]以及 *N*-芳基乙炔亚胺^[8]反应合成嘧啶类

化合物。据报道, 异黄酮中的色原酮作为潜在的 1, 3-二酮可以和脒或胍发生缩合反应生成相应的 2-取代嘧啶^[9]。天然异黄酮具有广泛的生物活性^[10], 例如, 大豆异黄酮 (大豆苷元和染料木素) 具有抗心律失常^[11]、抗氧化^[12]和抗心脑血管疾病的药理活性^[13]。伊普黄酮具有治疗骨质疏松的作用^[14]。但由于异黄酮分子结构的限制, 溶解性差, 导致在体内吸收和代谢方面存在多种问题, 如生物利用度不高、服用量大、体内吸收缓慢^[15, 16]、无法制成注射剂型。为了开发新型水溶性异黄酮类药物, 作者曾利用碘化反应合成了芒柄花素-3'-磺酸钠^[17], 并对其药理活性进行了

收稿日期: 2010-01-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20772076); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (GK200901010).

*通讯作者 Tel: 86-29-85303940, Fax: 86-29-85303774,

E-mail: zhangzt@snnu.edu.cn

[#]该作者系温州大学化学与材料工程学院教师, 现为陕西师范大学在读博士。

研究。为了改善其结构, 探求和寻找具有良好药理活性和生物利用度的新型药物, 本文以伊普黄酮 (**1a**)、7-异丙氧基-8-溴-异黄酮 (**1b**)、大豆昔元 (**1c**)、4', 7-二羟基-3'-硝基异黄酮 (**1d**)、4', 5-二羟基-7-甲氧基异黄酮 (**1e**) 和 5-羟基-4', 6, 7-三甲氧基异黄酮 (**1f**) 为原料分别与盐酸胍 (**2**) 反应合成了 2-氨基-4-(2-羟基-4-异丙氧基苯基)-5-苯基嘧啶 (**3a**)、2-氨基-4-(2-羟基-3-溴-4-异丙氧基苯基)-5-苯基嘧啶 (**3b**)、2-氨基-4-(2, 4-二羟基苯基)-5-(4-羟基苯基)嘧啶 (**3c**)、2-氨基-4-(2, 4-二羟基苯基)-5-(3-硝基-4-羟基苯基)嘧啶 (**3d**)、2-氨基-4-(2, 6-二羟基-4-甲氧基苯基)-5-(4-羟基苯基)嘧啶 (**3e**) 和 2-氨基-4-(2, 6-二羟基-3, 4-二甲氧基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶 (**3f**) (表 1)。**3a~3f** 为新化合物, 其结构经 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析表征。大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤株 (pheochromocytoma, PC12) 细胞具有神经内分泌细胞的一般特征, 因其具有可传代特点, 广泛应用于神经生理和神经药理学研究^[18]。细胞能量代谢障碍是脑缺血性病变时引起神经细胞损伤的重要原因之一, 脑能量代谢障碍

会影响到大脑的学习、记忆、认知等行为^[19]。用 Na₂S₂O₄、无糖 earle's 液所致 PC12 细胞缺氧、缺糖模型可模拟脑缺血损伤的具体过程, 导致细胞能量代谢障碍。本文采用 MTT 法, 通过 **3a~3f** 对 PC12 细胞的缺氧缺糖损伤模型的作用研究了它们对神经细胞体外的保护作用, 从细胞水平为该类化合物用于缺血性脑中风的治疗提供依据。

结果与讨论

1 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶的合成 伊普黄酮、7-异丙氧基-8-溴异黄酮、大豆昔元、4', 7-二羟基-3'-硝基异黄酮、4', 5-二羟基-7-甲氧基异黄酮和 5-羟基-4', 6, 7-三甲氧基异黄酮在碱性条件下分别和盐酸胍作用合成了 **3a~3f**。**3a~3f** 的理化数据见表 2, 光谱数据见表 3。该反应为缩合反应, 合成 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物原子利用率高。

2 化合物 **3a~3f** 对 PC12 细胞缺氧缺糖损伤的保护作用

2.1 MTT 法活细胞测定 OD 值 结果见表 4。

Table 1 Synthesis of 2-amino-4, 5-diarylpyrimidines by the reaction of isoflavones with guanidine. ^aIsolated yield after recrystallization from ethanol. ^bIsolated yield after column chromatography on silica gel using chloroform-methanol (15 : 1)

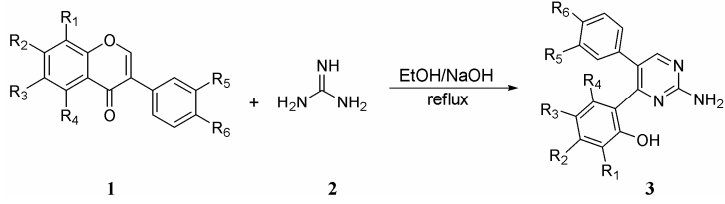
									
Reactants	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Products	Time/h	Yield/% ^a
1a	H	OiPr	H	H	H	H	3a	9	85
1b	Br	OiPr	H	H	H	H	3b	6	95 ^b
1c	H	OH	H	H	H	OH	3c	21	75
1d	H	OH	H	H	NO ₂	OH	3d	24	70
1e	H	OCH ₃	H	OH	H	OH	3e	12	80
1f	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	3f	12	90 ^b

Table 2 Structure and experimental data of compounds **3a~3f**

Compd.	Molecular formula	Appearances	mp/°C	Elemental analysis/%		<i>M_r</i>
				Calcd. (Found)		
				C	H	
3a	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	Yellow crystal	175.2–176.2	71.01 (71.21)	5.96 (5.71)	321.37
3b	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	Yellow crystal	137.7–138.2	57.01 (56.85)	4.53 (4.76)	400.27
3c	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	Yellow powder	264.3–265.7	65.08 (65.31)	4.44 (4.57)	295.29
3d	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₅	Yellow crystal	>300	56.47 (56.69)	3.55 (3.27)	340.29
3e	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	Red powder	298.1–299.2	62.76 (62.50)	4.65 (4.90)	325.32
3f	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	Red powder	120.1–120.9	61.78 (61.53)	5.18 (5.35)	369.37

Table 3 Spectral data of compounds **3a–3f**

Compd.	¹ H NMR (300 MHz)	¹³ C NMR (75 MHz)	IR (KBr, cm ⁻¹)
3a	(CDCl ₃) 8.24 (s, 1 H), 7.24–7.40 (m, 5H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	(CDCl ₃) 162.6, 161.8, 161.4, 161.2, 159.6, 138.0, 132.8, 129.3, 129.0, 127.5, 122.6, 111.0, 107.0, 103.3, 69.8, 22.0.	3 383, 3 332, 3 180, 2 976, 2 927, 2 362, 1 659, 1 583, 1 539, 1 433, 1 371, 1 324, 1 269, 1 197, 1 113, 836, 702, 589, 556
3b	(CDCl ₃) 8.28 (s, 1H), 7.23–7.39 (m, 5H), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.47–4.55 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	(CDCl ₃) 161.2, 158.8, 157.9, 157.2, 137.1, 130.6, 128.8, 128.6, 127.2, 122.3, 111.6, 103.7, 101.7, 71.3, 21.6.	3 476, 3 300, 3 143, 2 978, 2 930, 1 638, 1 580, 1 545, 1 513, 1 424, 1 378, 1 290, 1 221, 1 108, 1 044, 792, 703
3c	(DMSO- <i>d</i> ₆) 12.54 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.75–6.96 (m, 7H), 6.21 (s, 1H), 5.95 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 161.6, 161.3, 160.5, 160.3, 160.0, 156.3, 131.9, 129.9, 129.6, 129.0, 128.5, 120.7, 115.6, 111.7, 106.1, 103.3	3 503, 3 365, 3 286, 3 024, 2 592, 1 631, 1 538, 1 468, 1 408, 1 268, 1 205, 1 136, 831, 734, 590, 554, 415
3d	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.08–6.12 (m, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 162.5, 161.3, 159.7, 158.3, 150.8, 136.5, 135.7, 131.7, 129.4, 124.5, 119.5, 119.1, 113.1, 106.4, 103.0	3 453, 3 387, 3 325, 3 184, 1 659, 1 622, 1 599, 1 575, 1 544, 1 523, 1 499, 1 450, 1 416, 1 324, 1 222, 1 175, 1 149, 849, 830, 787
3e	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9.22 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 162.0, 161.7, 160.0, 157.4, 156.2, 155.8, 128.9, 128.4, 125.0, 114.6, 107.8, 92.3, 54.6	3 490, 3 376, 3 265, 3 089, 1 619, 1 585, 1 532, 1 464, 1 444, 1 396, 1 360, 1 320, 1 288, 1 190, 1 179, 1 054, 963, 820
3f	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 162.2, 161.1, 158.0, 157.5, 153.2, 150.8, 150.7, 134.1, 129.5, 129.1, 124.3, 113.4, 95.5, 60.3, 55.5, 54.9	3 485, 3 341, 2 937, 2 833, 1 615, 1 536, 1 469, 1 459, 1 250, 1 203, 1 117, 1 038, 992, 942, 845

Table 4 Effects of compounds **3a–3f** against oxygen-glucose deprivation caused by sodium hydrosulfite in PC12 cells. *n* = 5, $\bar{x} \pm s$. **P* < 0.05, ***P* < 0.01 vs contrasting group; $^{\Delta}P$ < 0.05, $^{\Delta\Delta}P$ < 0.01 vs model group

Group	Dosage				Contrasting	Model
	1 μg·mL ⁻¹	10 μg·mL ⁻¹	100 μg·mL ⁻¹	1 mg·mL ⁻¹		
3a	1.82 ± 0.17 $^{\Delta\Delta}$	2.18 ± 0.21 $^{\Delta\Delta}$	1.96 ± 0.18 $^{\Delta\Delta}$	1.88 ± 0.19 $^{\Delta\Delta}$	2.63 ± 0.03	1.52 ± 0.14 **
3b	1.56 ± 0.14 $^{\Delta}$	1.63 ± 0.19 $^{\Delta\Delta}$	1.76 ± 0.17 $^{\Delta\Delta}$	1.71 ± 0.18 $^{\Delta\Delta}$	2.56 ± 0.04	1.21 ± 0.11 **
3c	1.33 ± 0.12 $^{\Delta}$	1.48 ± 0.15 $^{\Delta}$	1.56 ± 0.17 $^{\Delta\Delta}$	1.58 ± 0.17 $^{\Delta\Delta}$	2.43 ± 0.02	1.08 ± 0.13 **
3d	1.57 ± 0.16 $^{\Delta}$	1.88 ± 0.19 $^{\Delta\Delta}$	1.93 ± 0.21 $^{\Delta\Delta}$	1.91 ± 0.22 $^{\Delta\Delta}$	2.37 ± 0.04	1.17 ± 0.12 **
3e	1.22 ± 0.14	1.58 ± 0.16	1.66 ± 0.17 $^{\Delta}$	1.51 ± 0.13	2.21 ± 0.03	1.34 ± 0.14 **
3f	1.32 ± 0.14	1.54 ± 0.18 $^{\Delta}$	1.74 ± 0.15 $^{\Delta\Delta}$	1.68 ± 0.18 $^{\Delta\Delta}$	2.32 ± 0.04	1.25 ± 0.15 **

2.2 化合物 **3a~3f** 对连二亚硫酸钠引起的 PC12 细胞缺氧缺糖损伤的影响

从表 4 可知, 化合物 **3a~3f** 在一定的浓度范围之内, 均呈现出对连二亚硫酸钠引起的 PC12 细胞缺氧缺糖损伤具有神经保护作用。异黄酮类化合物有抗氧化、耐缺氧、扩张冠状动脉等多种生理活性。**3a~3f** 是以异黄酮类化合物为原料合成的含氮杂环化合物, 既保留了异黄酮主要结构如 A 环和 B 环, 还引入了含氮杂环, 该类化合物对连二亚硫酸钠引起的 PC12 细胞缺氧缺糖损伤具有神经保护作用, 表明异黄酮的结构修饰产物 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶保持了异黄酮的生理作用。

结论

本实验合成了 6 种 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物, 采用 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析对其进行了表征。所合成的 6 种 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物既保留了异黄酮的部分活性基团, 又引入

了新的嘧啶杂环结构, 异黄酮类化合物具有抗心脑血管疾病的药理活性, 通过改善其结构, 所合成的 6 种嘧啶化合物对 PC12 细胞缺氧缺糖损伤均有不同程度的保护作用, 可提高损伤模型中 PC12 细胞的存活数, 降低细胞损伤程度, 从细胞水平为该类药物用于缺血性脑中风的治疗提供了依据。

实验部分

WRS-1 数字熔点仪, Carlo Erba 1106 型元素分析仪, Niclet 170 SX FT-IR 红外光谱仪 (KBr 压片), Bruker AM-300 超导核磁共振仪 (TMS 作内标), Bruker Smart-1000 CCD 型单晶衍射仪。CO₂ 培养箱 (Forma 3110, USA), 超净工作台 (BCN-1360, 哈尔滨东联), 酶标仪 (Synergy HT, Bio-TEK, USA), 倒置显微镜 (Nikon), 细胞培养瓶 (Costar, USA), 96 孔细胞培养板 (Costar, USA)。

伊普黄酮和染料木素购于江苏省南通利田化工有限公司 (纯度>98%), 大豆苷元购于武功制药厂

(纯度>97%), 盐酸胍 (纯度>98%) 购于常州佳纳化工有限公司。7-异丙氧基-8-溴异黄酮、4', 7-二羟基-3'-硝基异黄酮、4', 5-二羟基-7-甲氧基异黄酮和 5-羟基-4', 6, 7-三甲氧基异黄酮分别由伊普黄酮、大豆苷元、染料木素和尼泊尔鸢尾异黄酮衍生得到, 尼泊尔鸢尾异黄酮从葛花中提取。RPMI1640 培养基 (GIBCO 公司)。新生胎牛血清和马血清 (超级, 杭州四季青生物工程材料有限公司), 胰蛋白酶 (Sigma 公司)。磺基罗丹明 B (sulforhadamine B, SRB, Sigma 公司), 其他常用化学试剂为国产分析纯。

1 化合物 3a~3f 的合成

称取异黄酮 (伊普黄酮、7-异丙氧基-8-溴异黄酮、大豆苷元、4', 7-二羟基-3'-硝基异黄酮、4', 5-二羟基-7-甲氧基异黄酮、5-羟基-4', 6, 7-三甲氧基异黄酮) 1 mmol 和盐酸胍 3 mmol, 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 95%乙醇 50 mL, 加热回流, 反应过程中不断滴加 6 mol·L⁻¹ NaOH 溶液, 使体系的 pH 值保持 9~10, 反应完毕后, 旋转蒸发除去乙醇, 所得固体用 10% 盐酸溶解, 过滤, 滤液用 3 mol·L⁻¹ NaOH 调至中性, 有黄色固体析出, 抽滤, 得粗产物。粗产物经重结晶或柱色谱可得相应的 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶化合物。

2 化合物 3a~3f 对连二亚硫酸钠引起的 PC12 细胞缺氧缺糖损伤模型的测定

从液氮中取出 PC12 细胞复苏于培养皿中, 以含 10%胎牛血清、5%马血清的 DMEM 培养基培养。待 PC12 细胞生长至 80%融合, 用 0.25%的胰酶进行消化。每孔 $8 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 个细胞接种于 96 孔板。待 96 孔板中的细胞长满单层后 (一般 48 h), 将原培养液吸出, 每孔加入 100 μ L 滤过菌的无糖 earle's 液, 作用 30 min 后将其吸出, 每孔加入终浓度为 2 mmol·L⁻¹ 的 Na₂S₂O₄ (溶于 D-hanks 中) 作用 1 h, 即造成 PC12 细胞缺糖缺氧模型 (模型组)。

然后将含 Na₂S₂O₄ 的 D-hanks 液吸出, 每孔加入 98 μ L 无血清的 DMEM, 然后分别加入终浓度为: 1、10、100 μ g·mL⁻¹ 和 1 mg·mL⁻¹ 的 2-氨基-4, 5-二芳基嘧啶类化合物 (3a~3f)。以尼莫地平 (浓度为 0.5 μ g·mL⁻¹) 为阳性药 (对照组)。37 $^{\circ}$ C、5%培养箱中孵育 24 h。细胞孵育 24 h 后, 每孔加入 50%的三氯乙酸 25 μ L (使终浓度为 10%), 置于 4 $^{\circ}$ C 1 h, 使细胞固定。然后用蒸馏水洗 5 遍, 空气干燥, 待板干燥后, 每孔加入 100 μ L 0.2% SRB 染色 10 min, 用 1%的醋酸

洗 5 遍, 空气干燥。每孔加入 150 μ L tris 溶液, 振荡后, 测定 540 nm 处的光密度 (OD)。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据进行 *t* 检验。

References

- [1] Gazivoda T, Šokčević M, Kralj M, et al. Synthesis and antiviral and cytostatic evaluations of the new C-5 substituted pyrimidine and furo[2, 3-d] pyrimidine 4', 5'-didehydro-L-ascorbic acid derivatives [J]. J Med Chem, 2007, 50: 4105–4112.
- [2] Xie FC, Zhao HB, Zhao LZ, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2, 4, 5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 275–278.
- [3] Deshmukh MB, Salunkhe SM, Patil DR, et al. A novel and efficient one step synthesis of 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-arylpyrimidines and their anti-bacterial activity [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44: 2651–2654.
- [4] Musonda CC, Whitlock GA, Witty MJ, et al. Synthesis and evaluation of 2-pyridylpyrimidines with *in vitro* antiparasitodal and antileishmanial activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 401–405.
- [5] Karpov AS, Merkul E, Rominger F, et al. Concise syntheses of meridianins by carbonylative alkynylation and a four-component pyrimidine synthesis [J]. Angew Chem Int Ed, 2005, 44: 6951–6956.
- [6] Bellur E, Langer P. Synthesis of 4-(3-hydroxyalkyl) pyrimidines by ring transformation reactions of 2-alkylidene-tetrahydrofurans with amidines [J]. Tetrahedron, 2006, 62: 5426–5434.
- [7] Zanatta N, Cortelini MDFM, Carpes MJS, et al. Haloacetylated enol ethers. 8 [12]. Reaction of β -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones with guanidine hydrochloride. Synthesis of 4-trihalomethyl-2-aminopyrimidines [J]. J Heterocycl Chem, 1997, 34: 509–513.
- [8] Yu HB, Huang WY. A convenient synthesis of 3-polyfluoroalkyl pyrazoles and 6-polyfluoroalkyl pyrimidines from β -polyfluoroalkyl enamines [J]. J Fluorine Chem, 1997, 84: 65–67.
- [9] Xie FC, Li SK, Bai DL, et al. Three-component, one-pot synthesis of 2, 4, 5-substituted pyrimidines library for screening against human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells [J]. J Comb Chem, 2007, 9: 12–13.
- [10] Agullo G, Gamet-Payrastra L, Manenti S, et al. Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase: a comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition [J]. Biochem Pharmacol, 1997, 53:

- 1649-1657.
- [11] Fan LL, Zhao DH, Zhao MQ, et al. The antidysrhythmic effect of puerariae isoflavones [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1985, 20: 647-651.
- [12] Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. The antioxidant activity of genistein *in vitro* [J]. *J Nutr Biochem*, 1995, 6: 481-485.
- [13] Potter SM. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy [J]. *J Nutr*, 1995, 125: 606S-611S.
- [14] Reginster JY. Ipriflavone: pharmacological properties and usefulness in postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone Miner*, 1993, 23: 223-232.
- [15] Tang LJ, Qiao PX, Zhang LY. Study on synthesis of daidzein-PVP solid dispersions and external dissolubility [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1989, 24: 778-782.
- [16] Ji QE, Wei YL. Synthesis of isoflavones as cardiovascular drug [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1989, 24: 906-911.
- [17] Wang QY, Meng QH, Zhang ZT, et al. Synthesis, solubility, lipids-lowering and liver-protection activities of sulfonated formononetin [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 386-389.
- [18] Edsjöa A, Holmquista L, Pählman S. Neuroblastoma as an experimental model for neuronal differentiation and hypoxia-induced tumor cell dedifferentiation [J]. *Semi Cancer Biol*, 2007, 17: 248-256.
- [19] Nakai A, Asakura H, Taniuchi Y, et al. Effect of alpha-phenyl-N-tertbutyl nitron (PBN) on feral cerebral energy metabolism during intrauterine ischemia and reperfusion in rats [J]. *Pediatr Res*, 2000, 47: 451-456.

《中国药学杂志》2011 年征订启事

《中国药学杂志》是我国药学界创刊最早、发行量较大、反映我国药学各学科进展和动态的最具权威性和影响的综合性学术核心期刊之一。读者群为高、中级药学工作者以及其他医药卫生人员。内容包括药学各学科, 详细情况请登录我刊网站 www.zgyxzz.com.cn。创刊 57 年来在医药卫生界享有很高声誉。连续三次荣获国家期刊奖, 三次荣获中国科协优秀科技期刊一等奖。2007 年获百种杰出学术期刊”称号。2006-2010 年连续五年被评为“中国科协精品期刊工程项目资助期刊”。被美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、《国际药学文摘》(IPA) 收录, 加入中国学术期刊光盘版, 进入北大中文科技期刊目录(核心版, 排名第 2)。欢迎广大医药工作者积极订阅。

半月刊。定价: 每期 30 元, 全年 720 元。

地址: 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1803 室

邮编: 100022

电话: 010-58699280/75/76/78/79

传真: 010-58699295

电子信箱: zgyxzz@cpa.org.cn