

3-乙酰基-7-羟基香豆素衍生物的设计、合成及抗血小板聚集活性

尚飞扬[#], 刘成波[#], 谭鸿舟, 何冰, 何黎琴*

(安徽中医药大学药学院, 合肥 230038)

摘要 为寻找安全有效的抗血小板聚集药物, 以间苯二酚为起始原料, 经 Vilsmeier-Haack 反应、Knoevenagel 反应制备先导化合物 3-乙酰基-7-羟基-香豆素; 再对其 7-位羟基进行氨基烷基醚化, 3-位酮羰基肟化, 得到 25 个目标化合物 (**6a~6y**)。所合成的目标化合物的结构经过高分辨质谱、核磁共振氢谱和红外光谱确证。采用 Born 比浊法分别测试了目标化合物对二磷酸腺苷 (ADP)、胶原、花生四烯酸 (AA) 和凝血酶诱导的血小板聚集的抑制作用。结果表明, 合成的目标化合物对 4 种诱导剂诱导的血小板聚集均具有一定的抑制活性, 部分化合物的活性远优于阳性对照药阿司匹林。其中, 目标化合物 **6a**、**6b** 对 4 种诱导剂诱导的血小板聚集均有较强的抑制活性, 且具有较好的水溶性和脂水分分配系数 (溶解度为 3.46 和 3.85 mg/mL, 脂水分分配系数为 2.56 和 2.85), 有望成为具有多靶点抗血小板聚集作用的临床前候选化合物。

关键词 3-乙酰基-7-羟基-香豆素; 肟; 水溶性; 抗血小板聚集

中图分类号 R914.5; R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)03-0367-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023072901

引用本文 尚飞扬, 刘成波, 谭鸿舟, 等. 3-乙酰基-7-羟基香豆素衍生物的设计、合成及抗血小板聚集活性 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(3): 367–374.

Cite this article as: SHANG Feiyang, LIU Chengbo, TAN Hongzhou, *et al.* Design, synthesis and antiplatelet aggregation activity of 3-acetyl-7-hydroxycoumarin derivatives[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(3): 367–374.

Design, synthesis and antiplatelet aggregation activity of 3-acetyl-7-hydroxycoumarin derivatives

SHANG Feiyang[#], LIU Chengbo[#], TAN Hongzhou, HE Bing, HE Liqin*

College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China

Abstract In order to search for coumarin-based anti-platelet aggregation compounds with high efficacy and good druggability, twenty-five 3-acetyl-7-hydroxy-coumarin oxime derivatives (**6a-6y**) were synthesized via Vilsmeier-Haack reaction, Knoevenagel reaction, Williamson reaction, electrophilic substitution reaction and oximation reaction from resorcinol. Their structures were confirmed by HRMS and ¹H NMR spectra. The anti-platelet aggregation activity of the target compounds was evaluated using Born's turbidimetric method. The results revealed that most of them could significantly inhibit platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP), collagen, arachidonic acid (AA) and thrombin. Among them, the target compounds **6a** and **6b** not only had strong inhibitory activity on platelet aggregation induced by the four inducers, but also exhibited good water solubility (3.46 mg/mL and 3.85 mg/mL, respectively) and lipid-water partition coefficient (2.56 and 2.85, respectively) and were expected to become a preclinical candidate compound with multi-target action against platelet aggregation.

Key words 3-acetyl-7-hydroxy-coumarin; oxime; aqueous solubility; anti-platelet aggregation

This study was supported by the Natural Science Foundation of Department of Education of Anhui Province (No. KJ2020A0957, No.KJ2021B003)

收稿日期 2023-07-29 *通信作者 Tel: 13956022936 E-mail: hlq661125@126.com

基金项目 安徽省教育厅自然科学基金项目 (No.KJ2020A0957, No.KJ2021B003)

[#]尚飞扬和刘成波为共同第一作者

*SHANG Feiyang and LIU Chengbo contributed equally to this work

心脑血管疾病是严重威胁人类健康的常见疾病。血栓形成与心脑血管疾病的发病原因密切相关^[1]。临床研究证实,抗血小板药物能够有效降低常见的心脑血管疾病(如心肌梗死、冠心病、脑缺血、卒中、脑梗死)的发病率。目前常用的抗血小板药物有环氧酶抑制剂(如阿司匹林)、腺苷受体拮抗剂(如氯吡格雷)等,由于在治疗的同时,也带来诸如药物抵抗、出血等不良反应,有待进一步完善。因此,寻找疗效强、不良反应小的抗血小板药物具有较高的研究价值。

研究表明,一些天然和合成的香豆素类化合物对多种诱导剂引起的血小板聚集有显著的抑制作用^[2-6]。在香豆素环上不同位置引入不同的基团,得到的一些化合物不仅具有较高的抗血小板聚集作用,而且抗血小板作用机制多样。比如, Kathuria 等^[7]对香豆素的 C4 位进行优化,得到的化合物对花生四烯酸(AA)和血小板活化因子(PAF)引起的血小板聚集有很明显的抑制活性;在香豆素的 C4 引入甲基、C7 位引入乙酰氨基得到的化合物可通过抑制环氧合酶-1(COX-1)起到抗血小板聚集作用^[8];利用优势片段杂合得到的香豆素-白藜芦醇杂合物化合物对凝血酶诱导的血小板聚集具有强的抑制作用^[9]; Roma 等^[10]研究表明在香豆素的 C4, C7 和 C8 位引入适宜的取代基获得的化合物可通过特异性地抑制磷酸二酯酶 3(PDE3),使环磷酸腺苷(cAMP)浓度增大,产生抗血小板聚集作用。

本课题组前期设计合成了具有抗血小板聚集作用的系列香豆素衍生物,且大部分化合物的抗血小板聚集活性明显强于阳性对照药阿司匹林^[11-13]。本课题组发现,3-乙酰基香豆素衍生物具有很好的抗血小板聚集活性,但其水溶性较差,使其成药性受到影响,有必要进行进一步的修饰和改造。前期研究还表明,3-乙酰基-7-羟基-香豆素具有一定的抗血小板聚集活性,且基本不影响细胞的增殖(100 $\mu\text{mol/L}$ 时对细胞的增殖抑制率小于 0.5%)。为此,本课题组以 3-乙酰基-7-羟基-香豆素为先导化合物,经 Mannich 反应,其 8-位引入不同的胺甲基,再经酮羰基肟化,设计、合成了 5 个结构新颖且具有良好水溶性的香豆素曼尼希碱衍生物。体外抗血小板聚集的活性试验结果表明,大多数目标化

合物对二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集均具有较强的抑制作用,明显优于阿司匹林^[14]。

为得到结构多样的香豆素衍生物,以便更好地进行构效关系分析,本研究以 3-乙酰基-7-羟基-香豆素为先导化合物,对其 7-位羟基进行氨基烷基醚化,3-位酮羰基肟化,得到了 25 个目标化合物。所合成的目标化合物的结构经过高分辨质谱、核磁共振氢谱确证。采用 Bron 比浊法分别测试了目标化合物对 ADP、胶原、AA 和凝血酶等 4 种诱导剂诱导的血小板聚集的抑制作用。在此基础上,对具有高抗血小板聚集活性的化合物进行水溶性测试和脂水分配系数的计算,期望得到既具有良好抗血小板聚集作用、又符合成药性要求的目标化合物。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

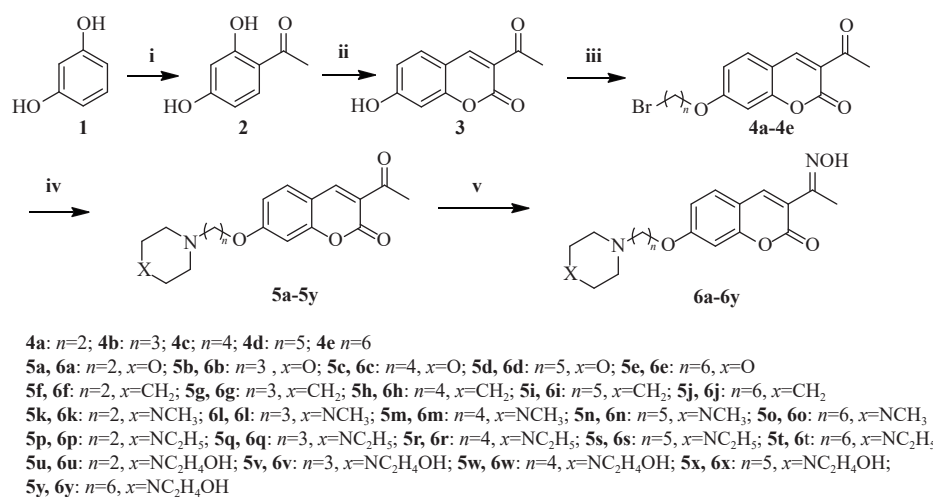
WRS-1B 数字熔点仪(上海索光光电技术有限公司); LCQ ADVANTAGE MAX 液质联用质谱仪(美国 Finnigan 公司); AV400 和 AV600 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); 间苯二酚、二溴烷烃、有机胺、盐酸羟胺、氢氧化钠、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、吡啶等所用原料和试剂均为市售分析纯。

1.2 实验过程及结果

以间苯二酚(1)为原料,通过 Vilsmeier-Haack 反应制备 2,4-二羟基苯甲醛(2),再与乙酰乙酸乙酯经 Knoevenagel 反应制得 3-乙酰基-7-羟基-香豆素(3)^[15];在碱性条件下利用 7-位羟基与二溴烷烃 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}$ 经 Williamson 反应得到中间体 3-乙酰基-7-溴代烷氧基-香豆素(4);化合物 4 与不同的有机胺经 *N*-烷基化反应得到 3-乙酰基-7-氨基烷氧基-香豆素(5);再利用其羰基与盐酸羟胺反应,得到 3-乙酰基-7-氨基烷氧基-香豆素衍生物(6)。合成路线见路线 1。

1.2.1 3-乙酰基-7-溴代烷氧基-香豆素的合成(4a~4e)

通法 在 100 mL 圆底烧瓶中,依次加入 7-羟基-3-乙酰基香豆素(1.02 g, 5 mmol)、无水碳酸钾(1.38 g, 10 mmol)和 DMF 10 mL, 30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 30 min,再加入相应的二溴烷烃(15 mmol),升温至 50



Scheme 1 Synthetic routes of target compounds 6a-6y

Reagents and conditions: (i) (1) DMF, $POCl_3$, MeCN, $-0^\circ C$, 6 h; (2) H_2O , $80^\circ C$, 0.5 h; (ii) Ethyl acetoacetate, HAc, piperidine, EtOH, $30^\circ C$, 10 h; (iii) $Br-(CH_2)_n-Br$, DMF, K_2CO_3 , $50^\circ C$, 4 h; (iv) Amines(morpholine, piperidine, *N*-methyl piperazine, *N*-ethyl piperazine, *N*-(2-hydroxyethyl) piperazine), MeCN, $60^\circ C$, 2 h; (v) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, pyridine, $60^\circ C$

$^\circ C$ 加热搅拌, TLC 监测反应进程。反应完全后, 向反应液中加入水 100 mL, 二氯甲烷(DCM)萃取 (50 mL $\times$ 3)。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤 (50 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。残渣加入适量 DCM 至全溶, 再加入适量石油醚搅拌, 低温条件下析晶。抽滤, 滤饼干燥得黄色固体 4a~4e, 收率及熔点见补充材料。

1.2.2 3-乙酰基-7-氨基烷氧基-香豆素的合成 (5a~5y)

通法 在 100 mL 圆底烧瓶中加入 3-乙酰基-7-溴代烷氧基-香豆素 (1 mmol) 和乙腈 3 mL, $60^\circ C$ 回流搅拌, 待溶解后加入相应的有机胺(吗啉、哌啶、甲基哌嗪、乙基哌嗪、羟乙基哌嗪)(3 mmol), TLC 监测反应进程。反应完全, 向反应液中加入水 100 mL, 并用 DCM 萃取 (50 mL $\times$ 3)。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤 (50 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩, 柱色谱分离(甲醇-二氯甲烷, 1:80), 得黄色固体 5a~5y, 收率及熔点见补充材料。

1.2.3 目标化合物 6a~6y 的合成通法 取 3-乙酰基-7-氨基烷氧基-香豆素(1 mmol)于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入无水乙醇 3 mL, $60^\circ C$ 下搅拌使之充分溶解。将盐酸羟胺(0.139 g, 2 mmol)溶于吡啶 2.5 mL 后缓慢滴加至反应体系中, $60^\circ C$ 搅拌反应, TLC 监测反应进程。4 h 反应完全, 停止反应, 冷却至室温, 旋蒸, 柱色谱分离(甲醇-二氯甲烷, 1:40), 得黄色化合物 6。目标化合物 6a~6y 的收率、熔点、高分辨质谱及核磁共振氢谱数据列于

表 1。

1.3 体外抗血小板聚集活性实验

采用 Bron 比浊法^[16]测试目标化合物对 ADP、胶原、花生四烯酸和凝血酶等诱导剂诱导的血小板聚集的抑制作用。目标化合物 6a~6y 及对照药 ASP、3-乙酰基-7-羟基-香豆素在 100 $\mu g/mL$ 时对不同诱导剂诱导的血小板聚集的抑制率见表 2。

对表 2 中抗血小板聚集抑制率优于阳性对照药阿司匹林的部分化合物进行了 IC_{50} 的测试, 其结果如表 3 所示。

1.4 活性化合物水溶性测试、脂水分配系数计算

化合物的水溶性和脂水分配系数与成药性紧密相关。为此, 本论文对具有较强抗血小板聚集抑制活性的目标化合物(6a、6b、6h、6o~6q、6u~6y)和先导化合物 3-乙酰基-7-羟基-香豆素进行水溶性测试和脂水分配系数计算。参照文献[17]的方法, 精密称取待测化合物适量, 用甲醇定容至 100 mL, 分别移取 0.5、1、1.5、2、2.5, 定容至 10 mL 中。平行测其吸收度 3 次, 计算线性回归方程。取适量过量的待测化合物, 加入一定量的蒸馏水, $37^\circ C$ 恒温摇床 72 h, 离心取上清液, 紫外分光光度法检测其含量, 计算出溶解度。利用 sybyl-x 软件, 计算上述化合物的 cLogP。结果如表 4 所示。

2 讨论

抗血小板聚集活性测试结果表明, 目标化合物

Table 1 Yield, melting point, HRMS data and ¹H NMR data of compounds **6a–6y**

Compd.	Yield/%	Melting/°C	HRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR(400 MHz), δ
6a	76.6	210.0–211.5	333.1472	11.35 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, s, Ar-H), 6.98(1H, d, <i>J</i> =2.3 Hz, Ar-H), 4.21(2H, t, <i>J</i> =5.7 Hz, OCH ₂), 3.64–3.52(4H, m, OCH ₂), 2.72 (2H, t, <i>J</i> =5.6 Hz, NCH ₂), 2.48 (4H, d, <i>J</i> =4.1 Hz, NCH ₂), 2.07 (3H, s, CH ₃)
6b	69.7	197.2–200.4	347.1627	11.34 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.00 (1H, s, Ar-H), 6.95 (1H, d, <i>J</i> =8.8 Hz, Ar-H), 4.13 (2H, t, <i>J</i> =6.2 Hz, OCH ₂), 3.59–3.55 (4H, m, OCH ₂), 2.43–2.38 (6H, m, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.90–1.86 (2H, m, CH ₂)
6c	72.5	181.3–182.5	361.1786	11.34 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.00 (1H, s, Ar-H), 6.95 (1H, d, <i>J</i> =8.8 Hz, Ar-H), 4.13 (2H, t, <i>J</i> =6.2 Hz, OCH ₂), 3.59–3.55 (4H, m, OCH ₂), 2.43–2.38 (6H, m, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.90–1.86 (4H, m, CH ₂)
6d	80.5	176.4–177.3	375.2172	11.35(1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, s, Ar-H), 6.98 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz, Ar-H), 4.21 (2H, t, <i>J</i> =5.6 Hz, OCH ₂), 3.64–3.52 (4H, m, OCH ₂), 2.72 (2H, t, <i>J</i> =5.6 Hz, NCH ₂), 2.48 (4H, d, <i>J</i> =4.0 Hz, NCH ₂), 2.07 (3H, s, CH ₃), 1.92–1.88 (6H, m, CH ₂)
6e	76.0	161.8–162.7	389.2097	11.35 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (1H, d, <i>J</i> =2.2Hz, Ar-H), 4.21 (2H, t, <i>J</i> =5.6 Hz, OCH ₂), 3.64–3.52(4H, m, OCH ₂), 2.72 (2H, t, <i>J</i> =5.6 Hz, NCH ₂), 2.48 (4H, d, <i>J</i> =4.0 Hz, NCH ₂), 2.07(3H, s, CH ₃), 1.92–1.88 (8H, m, CH ₂)
6f	80.6	193.0–194.5	331.1682	11.38 (1H, s, NOH), 8.01 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, OCH ₂), 2.86 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.32 (4H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.30–1.22 (6H, m, CH ₂)
6g	82.6	183.4–184.5	345.2186	11.34 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.51 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, Ar-H), 6.44 (1H, s, Ar-H), 4.13 (2H, t, <i>J</i> =6.2 Hz, OCH ₂), 3.59–3.55 (4H, m, OCH ₂), 2.43–2.38 (6H, m, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.90–1.86 (2H, m, CH ₂), 1.29–1.21 (6H, m, CH ₂)
6h	81.6	179.2–180.7	359.1994	11.36 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz, Ar-H), 6.95 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, OCH ₂), 2.86 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.32 (4H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.38–1.34 (2H, m, CH ₂), 1.32–1.22 (8H, m, CH ₂)
6i	73.1	171.8–172.8	373.2287	11.35 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.07 (2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, OCH ₂), 2.90 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.30 (4H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.40–1.32 (2H, m, CH ₂), 1.28–1.22 (10H, m, CH ₂)
6j	73.5	162.3–163.9	387.2305	11.35 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, OCH ₂), 2.86 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.32 (4H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, NCH ₂), 2.06 (3H, s, CH ₃), 1.37–1.31 (2H, m, CH ₂), 1.30–1.22 (12H, m, CH ₂)
6k	70.0	212.6–213.9	346.2051	11.37 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz, Ar-H), 6.98 (1H, s, Ar-H), 4.22 (2H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, OCH ₂), 3.07–3.02 (8H, m, NCH ₂), 2.82 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.70 (3H, s, NCH ₃), 2.06 (3H, s, CH ₃)
6l	81.9	175.0–177.4	360.1952	11.37 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.98 (1H, s, Ar-H), 4.22 (2H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, OCH ₂), 3.07–3.02 (8H, m, NCH ₂), 2.82 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.70 (3H, s, NCH ₃), 2.06 (3H, s, NCH ₃), 1.78–1.66 (2H, m, CH ₂)
6m	68.1	164.2–165.5	374.2109	11.37 (1H, s, NOH), 8.05 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.96 (1H, s, Ar-H), 4.24 (2H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, OCH ₂), 3.07–3.02 (8H, m, NCH ₂), 2.82 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.72 (3H, s, NCH ₃), 1.78–1.66 (2H, m, CH ₂), 1.56–1.48 (2H, m, CH ₂)
6n	73.2	151.3–152.0	388.2263	11.37 (1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.96 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, OCH ₂), 2.89–2.51 (8H, m, NCH ₂), 2.46 (2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.40 (3H, s, NCH ₃), 1.75–1.64 (2H, m, CH ₂), 1.54–1.43 (4H, m, CH ₂)
6o	71.8	142.0–143.5	402.2414	11.35(1H, s, NOH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.00 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.96 (1H, s, Ar-H), 4.07 (2H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, OCH ₂), 2.50–2.16 (8H, m, NCH ₂), 2.15(2H, t, <i>J</i> =8.4 Hz, NCH ₂), 2.07 (3H, s, NCH ₃), 1.78–1.68 (2H, m, CH ₂), 1.36–1.28(6H, m, CH ₂)
6p	72.1	167.0–168.4	360.1952	11.34(1H, s, NOH), 8.05(1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.11 (2H, t, <i>J</i> =6.4 Hz, OCH ₂), 2.64–2.48 (12H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.08 (3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, CH ₃)

(Continued)

Compd.	Yield/%	Melting/°C	HRMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR(400 MHz), δ
6q	74.0	150.8–151.7	374.2109	11.34(1H, s, NOH), 8.05(1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 2.64–2.48 (12H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.84–1.78 (m, 2H, CH ₂), 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH ₃)
6r	75.6	135.8–136.9	388.2263	11.36(1H, s, NOH), 8.04(1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 2.64–2.48 (10H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.79–1.70 (m, 2H, CH ₂), 1.62–1.54 (2H, m, CH ₂), 1.25–1.10 (2H, m, CH ₂), 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH ₃)
6s	75.1	130.4–131.8	402.2413	11.36(1H, s, NOH), 8.04(1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 2.64–2.48 (10H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.80–1.70 (m, 2H, CH ₂), 1.68–1.59 (4H, m, CH ₂), 1.25–1.10 (2H, m, CH ₂), 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH ₃)
6t	75.9	127.3–128.4	416.2572	11.36(1H, s, NOH), 8.04(1H, s, Ar-H), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 2.64–2.48 (10H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.79–1.70 (m, 2H, CH ₂), 1.62–1.54 (4H, m, CH ₂), 1.24–1.14 (2H, m, CH ₂), 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH ₃)
6u	76.3	192.9–193.9	376.1892	11.37(1H, s, NOH), 7.98(1H, s, Ar-H), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.97(1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.94 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz, OHCH ₂) 2.51–2.49 (4H, m, NCH ₂), 2.45–2.33 (8H, m, NCH ₂), 2.02(3H, s, NCH ₃)
6v	74.3	183.4–184.5	390.2049	11.37(1H, s, NOH), 7.98(1H, s, Ar-H), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.97(1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.94 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz, OHCH ₂) 2.51–2.49 (4H, m, NCH ₂), 2.45–2.33 (8H, m, NCH ₂), 2.02(3H, s, NCH ₃), 1.87–1.76 (2H, m, CH ₂)
6w	73.2	173.5–174.7	404.2221	11.37(1H, s, NOH), 7.98(1H, s, Ar-H), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.97(1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.94 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz, OHCH ₂) 2.51–2.49 (4H, m, NCH ₂), 2.45–2.33 (8H, m, NCH ₂), 2.02(3H, s, NCH ₃), 1.87–1.76 (2H, m, CH ₂) 1.48–1.42 (2H, m, CH ₂)
6x	74.1	170.3–171.2	418.2369	11.36(1H, s, NOH), 8.04(1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.04(1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.94 (1H, s, Ar-H), 4.09 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH ₂), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz, OHCH ₂) 2.51–2.49 (4H, m, NCH ₂), 2.45–2.33 (8H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.88–1.54 (2H, m, CH ₂) 1.48–1.42 (4H, m, CH ₂)
6y	74.0	165.4–166.9	432.2369	11.36(1H, s, NOH), 8.04(1H, s, Ar-H), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.01(1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 4.10 (2H, t, J = 6.2 Hz, OCH ₂), 3.47 (2H, t, J = 8.2 Hz, OHCH ₂) 2.51–2.49 (4H, m, NCH ₂), 2.45–2.33 (8H, m, NCH ₂), 2.06(3H, s, NCH ₃), 1.88–1.54 (2H, m, CH ₂) 1.48–1.42 (6H, m, CH ₂)

Table 2 Inhibition of platelet aggregation induced by different inducers by target compound of 100 $\mu\text{g/mL}$

Compd.	n	X	Inhibition/%			
			Adenosine diphosphate	Collagen	Arachidonic acid	Thrombin
6a	2	O	76.10	71.86	73.85	61.67
6b	3	O	81.04	73.33	66.46	92.21
6c	4	O	50.71	75.88	45.23	70.90
6d	5	O	30.03	27.22	81.68	76.17
6e	6	O	76.17	48.33	82.72	80.40
6f	2	CH ₂	85.91	41.21	61.67	64.26
6g	3	CH ₂	82.91	76.95	35.69	28.15
6h	4	CH ₂	84.58	83.08	77.38	55.93
6i	5	CH ₂	66.29	81.09	40.62	74.91
6j	6	CH ₂	94.39	69.15	54.46	23.70
6k	2	NCH ₃	71.63	71.36	30.03	88.33

(Continued)

Compd.	<i>n</i>	X	Inhibition/%			
			Adenosine diphosphate	Collagen	Arachidonic acid	Thrombin
6l	3	NCH ₃	47.53	64.68	62.68	89.70
6m	4	NCH ₃	71.96	70.32	59.28	25.19
6n	5	NCH ₃	62.55	85.24	73.30	55.93
6o	6	NCH ₃	64.69	65.83	93.54	49.63
6p	2	NCH ₂ CH ₃	70.29	85.07	83.77	70.23
6q	3	NCH ₂ CH ₃	88.58	76.95	71.38	74.91
6r	4	NCH ₂ CH ₃	68.96	70.65	76.00	44.26
6s	5	NCH ₂ CH ₃	79.57	51.74	81.15	55.19
6t	6	NCH ₂ CH ₃	78.77	72.14	62.77	34.32
6u	2	NCH ₂ CH ₂ OH	71.96	76.45	62.08	68.41
6v	3	NCH ₂ CH ₂ OH	72.50	77.89	88.70	67.02
6w	4	NCH ₂ CH ₂ OH	75.03	87.73	75.03	39.97
6x	5	NCH ₂ CH ₂ OH	80.17	89.22	94.83	31.48
6y	6	NCH ₂ CH ₂ OH	62.68	81.59	23.79	84.05
Aspirin	—	—	35.08	48.83	39.27	52.51

对不同诱导剂诱导的血小板聚集均有一定的抑制作用,但不同的化合物对不同诱导剂诱导的血小板聚集呈现出不尽相同的抑制强度。由表 3 数据可知,化合物 **6a~6c**、**6e~6i** 和 **6o~6y** 对 ADP 诱导的血小板聚集具有强的抑制作用,优于阳性对照药阿司匹林,尤以 **6o**、**6p**、**6w**、**6x** 和 **6y** 的抑制作用为最强;化合物 **6a**、**6b**、**6g~6j** 和 **6m~6y** 对胶原诱导的

血小板聚集具有较强的抑制作用,优于阳性对照药阿司匹林,其中化合物 **6q** 的抗血小板聚集活性最强;化合物 **6a**、**6h**、**6l**、**6o**、**6r** 和 **6w** 对花生四烯酸诱导的血小板聚集抑制作用较强,其活性与阳性对照药阿司匹林相当或更强,尤以 **6l** 和 **6o** 的抗血小板聚集作用最为显著;化合物 **6a**、**6b**、**6e**、**6f**、**6i**、**6k**、**6q**、**6u**、**6v** 和 **6y** 对凝血酶诱导的血小板聚集

Table 3 IC₅₀ values of some target compounds against platelet aggregation *in vitro*

Compd.	IC ₅₀ /(μmol/L)			
	Adenosine diphosphate	Collagen	Arachidonic acid	Thrombin
6a	2.12	1.91	0.13	18.41
6b	0.35	0.73	0.82	0.41
6c	0.51	—	0.45	—
6d	NT	NT	0.98	—
6e	0.33	NT	0.54	22.16
6f	5.15×10 ⁻²	NT	49.40	5.07
6g	21.93	1.33×10 ⁻²	NT	NT
6h	2.14	2.40×10 ⁻²	0.31	109.37
6i	22.85	0.11	—	2.19
6j	121.0	0.36	91.80	NT
6k	130.9	6.79	NT	1.97
6l	—	4.91	2.31×10 ⁻³	—
6m	—	1.00×10 ⁻²	52.79	NT
6n	16.64	1.26×10 ⁻²	1.29	93.42
6o	1.04×10 ⁻³	2.01	1.20×10 ⁻⁴	NT
6p	1.25×10 ⁻³	0.15	0.36	—
6q	2.09	1.90×10 ⁻³	0.38	10.41

(Continued)

Compd.	IC ₅₀ /(μmol/L)			
	Adenosine diphosphate	Collagen	Arachidonic acid	Thrombin
6r	3.02	0.53	0.14	NT
6s	2.22	NT	0.49	46.71
6t	2.15	0.84	97.89	—
6u	0.90	2.79	12.28	0.58
6v	2.42×10 ⁻²	0.177	6.95	7.66
6w	4.58×10 ⁻³	0.14	3.84×10 ⁻²	—
6x	3.07×10 ⁻³	0.28	NT	—
6y	1.92×10 ⁻³	0.39	NT	9.97×10 ⁻³
Aspirin	89.12	2.91	0.32	25.35

"NT" indicates that the compound was not tested, and "—" indicates that the curve of the measured compound has a poor fit and no IC₅₀ is obtained

Table 4 Solubility and cLogP value of some compounds

Compd.	Solubility /(mg/mL)	cLogP	Compd.	Solubility /(mg/mL)	cLogP
6a	3.46	2.55	6u	7.18	2.83
6b	3.85	2.86	6v	8.67	3.13
6h	8.86	4.18	6w	13.31	3.24
6o	4.53	3.09	6x	5.87	3.76
6p	7.26	2.19	6y	9.42	4.19
6q	3.72	2.48	3	0.14	1.14

呈现出较强的抑制作用, 优于阳性对照药阿司匹林, 其中化合物 **6y** 的抗血小板聚集活性最强。

初步的构效关系分析显示, 在 3-乙酰基-7-羟基香豆素的 7-位羟基通过不同碳数的连接链引入不同的有机胺片段, 所得目标化合物对 ADP、胶原、花生四烯酸和凝血酶诱导的血小板聚集的抑制作用影响各不相同: 当有机胺为 *N*-羟乙基哌嗪, 连接臂碳数为 3~6 时, 所得化合物对 ADP 诱导的血小板聚集具有很强的抑制活性, 如化合物 **6v**~**6y**; 当有机胺为 *N*-乙基哌嗪, 连接臂碳数为 3 时, 所得化合物对胶原诱导的血小板聚集具有很强的抑制活性, 如化合物 **6q**; 当有机胺为 *N*-甲基哌嗪基, 连接臂碳数分别为 3 和 6 时, 所得化合物对花生四烯酸诱导的血小板聚集具有很强的抑制活性, 如化合物 **6l**, **6o**; 当有机胺为 *N*-羟乙基哌嗪, 连接臂碳数为 6 时, 化合物对凝血酶诱导的血小板聚集抑制活性最强, 如化合物 **6y**。

目标化合物的水溶性实验结果显示, 所测试的化合物均有良好的水溶性, 是 3-乙酰基-7-羟基香豆素(化合物 **3**)溶解度的 24.71~95.07 倍(见表 4)。实验结果表明, 有机胺基团和脞基的引入能显著增

加 3-乙酰基-7-羟基香豆素衍生物的水溶性。脂水分分配系数计算表明, 目标化合物的脂水分分配系数均小于 5, 具有较为理想的脂水分分配系数。化合物 **6a**、**6b** 对 4 种诱导剂诱导的血小板聚集均有较强的抑制活性, 且具有较好的水溶性和脂水分分配系数, 有望成为具有多靶点作用的抗血小板聚集药物, 值得进行更深入的研究。

References

- [1] National Cardiovascular Center. *China Cardiovascular Health and Disease Report 2019*[M]. Beijing: Science Press(科学出版社), 2020: 104-105.
- [2] Chen R, Xie ML, Zhou J. Experimental study of the inhibition of thrombosis and platelet aggregation[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2005, **21**(4): 440-443.
- [3] Gao LL, Wang F, Chen YJ, *et al.* The antithrombotic activity of natural and synthetic coumarins[J]. *Fitoterapia*, 2021, **154**: 104947.
- [4] Zeng GQ, Lin F, Wang XS, *et al.* Effects of imperatorin and isoimperatorin on platelet aggregation and levels of TXB₂ and cAMP in rabbit platelets[J]. *Acad J Second Mil Med Univ*(第二军医大学学报), 1993, **14**(4): 369-370.
- [5] Hirsch GE, Viecili PRN, de Almeida AS, *et al.* Natural products with antiplatelet action[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, **23**(8): 1228-1246.
- [6] Chia YC, Chang FR, Wang JC, *et al.* Antiplatelet aggregation coumarins from the leaves of *Murraya omphalocarpa*[J]. *Molecules*, 2008, **13**(1): 122-128.
- [7] Kathuria A, Priya N, Chand K, *et al.* Substrate specificity of acetox derivatives of coumarins and quinolones towards Calreticulin mediated transacetylation: investigations on antiplatelet function[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, **20**(4): 1624-

- 1638.
- [8] Zaragozá C, Monserrat J, Mantecón C, *et al.* Antiplatelet activity of flavonoid and coumarin drugs[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, **87**: 139-149.
- [9] Vilar S, Quezada E, Santana L, *et al.* Design, synthesis, and vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities of coumarin-resveratrol hybrids[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(2): 257-261.
- [10] Roma G, Di Braccio M, Grossi G, *et al.* Synthesis and *in vitro* antiplatelet activity of new 4-(1-piperazinyl)coumarin derivatives. Human platelet phosphodiesterase 3 inhibitory properties of the two most effective compounds described and molecular modeling study on their interactions with phosphodiesterase 3A catalytic site[J]. *J Med Chem*, 2007, **50**(12): 2886-2895.
- [11] He LQ, Huang P, Gao LL, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel coumarin derivatives as antiplatelet agents[J]. *Heterocycles*, 2016, **92**(3): 511.
- [12] Gao LL. Studies on the design and synthesis of novel coumarin heterocompounds and their antiplatelet aggregation activity[D]. *AnHui: AHUCM*(安徽中医药大学), 2015.
- [13] Dai WG, Zhang Z, Huang C, *et al.* Synthesis and anti-platelet aggregation activity of ethyl coumarin-3-carboxylate derivatives[J]. *Chem World* (化学世界), 2019, **60**(5): 295-299.
- [14] Shang FY, Dai WG, He B, *et al.* Synthesis and anti-platelet aggregation activity of 7-nitroalkoxyl-3-acetyl-coumarin[J]. *Chem World* (化学世界), 2022, **63**(1): 17-21.
- [15] Shang FY, Ding L, He LQ, *et al.* Syntheses and anti-platelet aggregation activities of 7-hydroxy-3-acetyl coumarin mannich base derivatives[J]. *Chemistry* (化学通报), 2022, **85**(4): 480-484.
- [16] Gao Y, Yin W, Liu JC, *et al.* Design, synthesis and antiplatelet evaluation of tetramethylpyrazine/chalcone hybrids[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2017, **48**(1): 23-30.
- [17] Dai WG, Tan HZ, Gu HX, *et al.* Design, synthesis and antiplatelet aggregation activity of paeonol oxime derivatives[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2022, **53**(5): 535-541.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》入编《中文核心期刊要目总览》2023年版

2024年4月18日,北京大学图书馆发布公告,2023年版《中文核心期刊要目总览》(第10版)已正式出版。2023年版《中文核心期刊要目总览》共收录74类学科核心刊物1987本,医药、卫生共255本期刊入选,其中,R9药类核心期刊共16本入选。《中国药科大学学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》药类核心期刊。

《中文核心期刊要目总览》是由北京大学图书馆及北京十几所高校图书馆众多期刊工作者及相关单位专家参加的中文核心期刊评价研究项目成果,已经出版了1992、1996、2000、2004、2008、2011、2014、2017、2020、2023年版共10版,主要是为图书情报部门期刊采购、典藏、导读等工作提供参考。研究方法是采用定量和定性相结合的分学科评价方法,从我国正式出版的中文期刊中评选出核心期刊。每版都会根据实际情况在研制方法上不断调整和完善。

自1992年首次评选以来,《中国药科大学学报》已经连续10次入编《中文核心期刊要目总览》。这不仅充分证明了本刊的办刊质量和水平,也深刻反映了广大读者、作者和业界专家对于刊物学术质量的高度认可。编辑部全体成员将不懈努力,继续致力于为医药领域的科研人员提供更加优质的内容和服务,为我国医药事业的繁荣添砖加瓦。

(本刊编辑部)