

# 苯丙烯酰胺类化合物的设计、合成及抗血小板聚集活性

杨 雨<sup>1,2</sup>, 左 建<sup>1,2</sup>, 李家明<sup>1,2\*</sup>, 马晓东<sup>1,2</sup>, 张艳春<sup>1,2</sup>, 黄伟军<sup>1,2</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽省中医药科学院药物化学研究所, 安徽 合肥 230038)

**摘要:** 依据拼合原理, 设计并合成了 20 个具有苯丙烯酰胺类结构的化合物, 其结构均经 IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 MS 确证。采用 Bron 比法测定了所有化合物对二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 及花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 诱导的血小板聚集的抑制活性。初步药理结果显示, 化合物 **6b**、**9b**、**9d** 和 **9h** 对 AA 诱导的血小板聚集具有较好的抑制作用; 化合物 **6b**、**6d**、**6j**、**9b** 和 **9g** 对 ADP 诱导的血小板聚集具有较好的抑制作用。

**关键词:** 苯丙烯酰胺; 合成; 抗血小板聚集; 血栓烷 A<sub>2</sub>; 钙离子拮抗剂

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 01-0120-06

## Design, synthesis, and biological evaluation of phenylpropenamides compounds as anti-platelet aggregation

YANG Yu<sup>1,2</sup>, ZUO Jian<sup>1,2</sup>, LI Jia-ming<sup>1,2\*</sup>, MA Xiao-dong<sup>1,2</sup>, ZHANG Yan-chun<sup>1,2</sup>, HUANG Wei-jun<sup>1,2</sup>

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. Department of Medicinal Chemistry, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

**Abstract:** Twenty phenylpropenamide analogs with structural novelty were designed and synthesized upon pharmacophore-combination strategy. The structures of target compounds were elucidated by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and MS, and all the target compounds were biologically evaluated for the inhibitory activities of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP) and (AA) arachidonic acid *via* Bron method. As a result, compounds **6b**, **9b**, **9d** and **9h** demonstrated potent inhibitory activity against platelet aggregation induced by AA. Meanwhile, compounds **6b**, **6d**, **6j**, **9b** and **9g** exhibited significant suppression of platelet aggregation induced by ADP.

**Key words:** phenylpropenamides; synthesis; anti-platelet aggregation; TXA<sub>2</sub>; Ca<sup>2+</sup> inhibitor

心脑血管疾病是严重威胁人类健康的常见病和多发病。近年来, 随着人口老龄化进程的加速和人们生活节奏的加快, 心脑血管疾病的发病率和死亡率呈逐年上升的趋势<sup>[1-4]</sup>。血栓的形成与心脑血管疾病的发生有着紧密的联系, 而血小板在血栓的形成中起着重要的作用。因此, 开发新型的抗血小板聚集的

药物, 抑制血栓的形成显得尤其重要<sup>[5, 6]</sup>。人体内存在着多种与血小板聚集有关的受体, 根据不同的作用机制可分为血栓烷 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 受体拮抗剂、血小板糖蛋白 II b/IIIa (GP II b/IIIa) 受体拮抗剂、磷酸二酯酶 (ADP) 抑制剂、凝血酶 (PAR-1) 抑制剂及 5-HT 受体拮抗剂等。

马来酸桂哌齐特 (cinpezide maleate, 化合物 **1**) (图 1), 作为新一代哌嗪类钙离子拮抗剂, 是治疗心脑血管疾病的一线药物。近年来, 一些科研工作者对其结构进行改造, 希望获得更加稳定和高效的抗血小板聚集药物。Ren 等<sup>[7]</sup>以桂哌齐特为模型化合物,

收稿日期: 2016-10-30; 修回日期: 2016-11-23.

基金项目: 国家创新药物孵化基地项目 (2012ZX09401066).

\*通讯作者 Tel: 86-551-68129147, Fax: 86-551-65169222,

E-mail: lijiaming2004@sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-1049

以苯乙胺替换四氢吡咯环, 设计了系列化合物, 其中化合物 1-(肉桂酰基)-4-(苯乙胺乙酰基) 哌嗪马来酸盐 (化合物 2, 图 1), 采用家兔血小板体内、体外聚集试验, 测定化合物 2 对 ADP 诱导的体内、体外家兔血小板最大聚集率的影响。结果表明, 该化合物具有明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用<sup>[8]</sup>。经过对化合物 1 和 2 进行结构剖析, 发现其都具有苯丙烯酰胺结构。茛菪酰胺 (piperlongumine, 化合物 3, 图 1) 为中药茛菪的主要活性成分, 近期其抗血小板聚集活性受到了科研工作者的关注。Masaya 等<sup>[9]</sup>研究了茛菪酰胺对家兔血小板聚集活性的影响, 结果表明茛菪酰胺对由 TXA<sub>2</sub> 受体激动剂引起的血小板聚集具有显著的抑制活性。Park 等<sup>[10]</sup>研究发现茛菪酰胺对胶原蛋白、花生四烯酸和血小板凝集因子等引起的血小板凝集显示出剂量依赖性的抑制作用。对桂哌齐特及其类似物以及茛菪酰胺结构进行剖析, 可以看出其均具有苯丙烯酰胺结构。推断苯丙烯酰胺是具有抗血小板聚集的重要的药效片段。

噻吩并四氢吡啶母核是临床一线 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂氯吡格雷、普拉格雷的重要药效团。氯吡格雷具有疗效强、费用低、不良反应小等优点; 但个体差异大, 对血小板抑制延迟, 且易产生氯吡格雷抵抗。普拉格雷的体内抗血小板作用约是氯吡格雷的 10 倍, 起效时间

更快、个体差异小, 但出血危险性增加。因此, 寻找新型的抗血小板聚集药物具有非常好的医学实用价值。

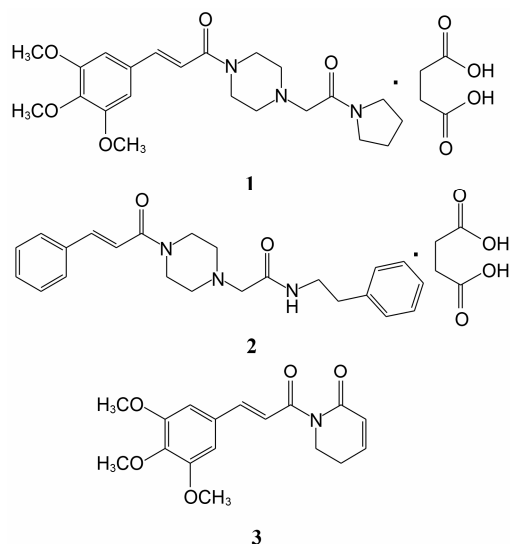
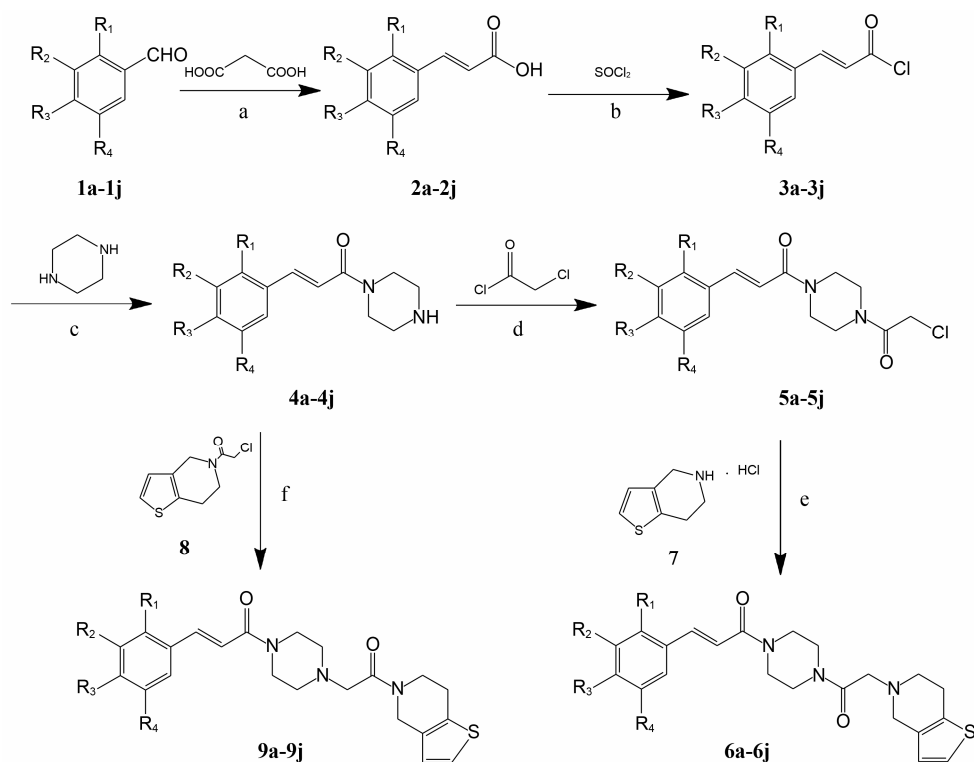


Figure 1 The structures of compounds 1-3

本课题组以马来酸桂哌齐特为模型化合物, 依据拼合原理, 将苯丙烯酰胺药效片段与普拉格雷中的噻吩并吡啶药效团进行拼合, 设计并合成了 20 个 2 个系列苯丙烯酰胺类化合物, 希望能为治疗血小板聚集提供潜在的化合物, 化合物的合成见合成路线 1。



a: Pyridine, piperidine, benzene, reflux; b: Toluene, 80 °C; c: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; d: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, 0 °C; e, f: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, 60 °C

Scheme 1 Synthetic route of target compounds

## 结果与讨论

### 1 化学合成部分

在合成化合物 **4a~4j** 的步骤中, 由于酰氯的活性较强, 会与哌嗪形成双边取代, 故需要增加哌嗪的量, 以形成更多的单边取代, 实验表明以 5~7 倍量最佳。

在制备化合物 **5a~5j** 和化合物 **8** 的反应中由于

氯乙酰氯的活泼性, 既会形成酰化产物, 也能形成取代产物, 为了下一步反应的顺利进行, 此步骤需要进行纯化。如若不进行纯化, 会影响后一步实验的结果, 导致大量杂质产生(如形成更多的取代产物), 而影响产率。

目标化合物结构经 NMR、IR、ESI-MS 确证, 化合物的理化数据见表 1、2。

**Table 1** Structure and physical of target compounds

Compd.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Yield/%	mp/°C	Character
<b>6a</b>	H	H	H	H	54.5	125.9–128.1	Light yellow crystal
<b>6b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	56.7	147.6–150.0	White crystal
<b>6c</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	57.2	149.7–151.6	Yellow crystal
<b>6d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	55.3	141.0–142.4	Yellow crystal
<b>6e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	53.8	132.1–133.9	White crystal
<b>6f</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	55.7	128.9–131.3	Yellow crystal
<b>6g</b>	H	H	Cl	H	54.3	163.7–165.6	White crystal
<b>6h</b>	H	H	Br	H	52.3	181.3–182.5	White crystal
<b>6i</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	53.6	152.7–154.3	Light yellow crystal
<b>6j</b>	Cl	H	H	H	50.7	178.9–180.1	White crystal
<b>9a</b>	H	H	H	H	52.2	130.3–131.7	White crystal
<b>9b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	53.4	153.6–155.4	White crystal
<b>9c</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	54.6	136.6–138.7	Light yellow crystal
<b>9d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	53.8	132.3–133.7	Yellow crystal
<b>9e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	52.7	127.6–129.0	Light yellow crystal
<b>9f</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	55.9	113.7–115.9	Yellow crystal
<b>9g</b>	H	H	Cl	H	53.2	160.1–161.8	White crystal
<b>9h</b>	H	H	Br	H	52.1	146.6–148.3	White crystal
<b>9i</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	50.7	158.9–160.7	Light yellow crystal
<b>9j</b>	Cl	H	H	H	55.3	170.3–171.7	White crystal

**Table 2** Spectral data of target compounds

Compd.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz), <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz), IR, ESI-MS
<b>6a</b>	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.67 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.36–7.38 (m, 3H, ArH×2 and ThH), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, ArH), 6.79–6.88 (m, 2H, COCH= and ThH), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.64–3.78 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.1, 165.5, 143.0, 135.2, 132.3, 132.2, 129.7, 127.8, 125.2, 124.4, 123.5, 116.9, 61.4, 45.7, 43.7, 42.9, 40.2, 25.8; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3 044.9, 2 923.0, 2 845.2, 1 634.7, 1 602.0, 1 456.2, 1 277.7, 1 224.1, 1 018.8, 977.2, 768.9, 703.5, 551.7; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 396.06 [M+H] <sup>+</sup>
<b>6b</b>	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.67 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.80 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, COCH=), 6.44 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 3.64 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.68–3.81 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2), 2.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.8, 143.5, 140.2, 133.1, 133.0, 132.2, 129.6, 127.8, 125.1, 123.0, 115.3, 52.9, 50.5, 45.6, 42.0, 41.9, 25.4, 21.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 2 921.0, 2 826.4, 1 632.6, 1 605.0, 1 514.8, 1 464.5, 1 436.6, 1 276.1, 1 209.0, 1 027.6, 983.7, 813.2, 720.9; ESI-MS for C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 410.21 [M+H] <sup>+</sup>
<b>6c</b>	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.66 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.70–6.73 (m, 1H, COCH= and ThH), 3.82 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.64–3.78 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.63 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.42 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 166.0, 161.0, 143.2, 133.2, 133.0, 129.4, 127.7, 125.1, 122.9, 114.3, 113.9, 60.8, 55.4, 52.9, 50.6, 45.7, 41.9, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 2 917.0, 2 821.8, 2 774.2, 1 628.8, 1 604.9, 1 438.4, 1 426.5, 1 277.7, 1 206.3, 1 012.9, 986.1, 810.6, 718.4; ESI-MS for C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: <i>m/z</i> 426.08 [M+H] <sup>+</sup>
<b>6d</b>	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.64 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.07–7.15 (m, 2H, ArH and ThH), 7.03 (s, 1H, ArH), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.69–6.73 (m, 2H, ThH and COCH=), 3.92 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.90 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.65–3.79 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.64 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.9, 150.7, 149.1, 143.6, 133.1, 133.0, 127.9, 125.1, 122.9, 122.1, 114.1, 111.1, 109.8, 56.0, 50.5, 45.6, 43.4, 41.9, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3 009.3, 2 896.2, 2 830.7, 1 631.7, 1 596.0, 1 509.8, 1 423.5, 1 271.7, 1 140.8, 1 027.8, 989.1, 804.6, 709.4; ESI-MS for C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 456.24 [M+H] <sup>+</sup>
<b>6e</b>	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.52 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.01 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.73 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, COCH=), 6.65 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.57 (s, 2H, ArH), 6.40 (s, 1H, ArH), 3.73 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ×2), 3.57–3.68 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.56 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.35 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.81 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.6, 161.0, 143.5, 136.9, 133.1, 133.0, 125.1, 122.9, 117.1, 105.9, 101.9, 60.7, 55.5, 52.9, 50.6, 45.6, 41.9, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3 006.3, 2 925.9, 2 839.7, 1 637.7, 1 610.9, 1 456.2, 1 414.6, 1 280.7, 980.2, 825.5, 700.5; ESI-MS for C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 456.31 [M+H] <sup>+</sup>

Continued

Compd.	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz), <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz), IR, ESI-MS
6f	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.61 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.69–6.76 (m, 4H, ArH, ThH and COCH=), 3.89 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ×2), 3.87 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.65–3.78 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.64 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.7, 153.4, 143.7, 139.8, 133.0, 132.3, 130.5, 125.1, 123.0, 115.6, 105.1, 61.0, 56.2, 53.0, 50.6, 45.6, 43.6, 42.0, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 924.2, 2 839.1, 1 642.9, 1 583.7, 1 505.5, 1 458.8, 1 422.6, 1 335.9, 1 318.9, 1 268.8, 1 222.3, 1 153.8, 1 125.5, 1 037.7, 985.7, 902.9, 823.4, 778.9, 704.9; ESI-MS for C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S: <i>m/z</i> 486.11 [M+H] <sup>+</sup> .
6g	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.64 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H, ArH), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.83 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, COCH=), 6.72 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 3.67–3.97 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.64 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.89 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.4, 142.2, 135.7, 133.5, 133.1, 133.0, 129.1, 129.0, 125.1, 123.0, 117.0, 53.0, 50.6, 45.6, 42.0, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 922.3, 2 823.4, 1 640.9, 1 605.0, 1 494.4, 1 461.5, 1 434.6, 1 279.1, 1 219.3, 1 162.5, 1 090.7, 1 013.0, 977.1, 810.6, 722.9; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 430.11 [M+H] <sup>+</sup> .
6h	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.67 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.41 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H, ArH), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.81 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, COCH=), 6.68 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 3.71–3.99 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.2, 165.4, 142.3, 135.7, 133.9, 132.7, 132.1, 129.4, 125.1, 124.0, 123.1, 117.1, 60.4, 52.8, 50.6, 45.6, 41.9, 25.2; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 921.0, 2 733.6, 1 641.9, 1 468.1, 1 423.4, 1 286.5, 1 212.8, 1 068.1, 981.2, 821.8; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 474.32 [M+H] <sup>+</sup> .
6i	<sup>1</sup> H NMR δ: 8.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.73–7.68 (m, 3H, ArCH= and ArH), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, ThH), 5.95–7.07 (m, 1H, COCH=), 6.73 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 3.68–3.83 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.64 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.44 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.89 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.6, 164.7, 148.2, 141.2, 140.6, 133.1, 133.0, 128.4, 125.1, 124.1, 122.9, 120.9, 60.7, 53.0, 50.6, 45.7, 42.0, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 3 098.1, 2 916.6, 1 839.2, 1 729.3, 1 637.1, 1 613.3, 1 515.1, 1 431.7, 1 339.5, 1 107.4, 985.4, 839.6, 756.3, 702.7; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 441.17 [M+H] <sup>+</sup> .
6j	<sup>1</sup> H NMR δ: 8.02 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.36–7.44 (m, 1H, ArH), 7.23–7.32 (m, 2H, ArH×2), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.84 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, COCH=), 6.72 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 3.64–3.77 (m, 8H, Pp-CH <sub>2</sub> ×4), 3.63 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.43 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.88 (s, 4H, Py-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.5, 165.3, 139.2, 134.7, 133.4, 133.1, 133.0, 130.6, 130.2, 127.6, 126.9, 125.1, 123.0, 119.8, 52.9, 50.6, 45.8, 45.5, 41.9, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 901.7, 2 812.4, 2 735.1, 1 654.9, 1 592.4, 1 467.5, 1 437.7, 1 220.5, 988.4, 747.4, 696.8; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 430.17 [M+H] <sup>+</sup> .
9a	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.67 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H, ArH×3), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, ThH), 6.69–6.80 (m, 2H, COCH= and ThH), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.85–3.92 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.61–3.82 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.81–3.00 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.58 (d, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.1, 165.5, 143.0, 135.2, 132.3, 132.2, 129.7, 128.8, 127.8, 125.2, 124.5, 123.7, 61.4, 45.7, 43.7, 42.8, 40.2, 24.7; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 920.0, 2 842.6, 1 637.7, 1 607.9, 1 456.2, 1 429.4, 1 227.1, 1 102.2, 1 006.9, 763.0, 697.5; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 396.13 [M+H] <sup>+</sup> .
9b	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.47 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.15–7.27 (m, 3H, ThH and ArH×2), 6.95 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, COCH=), 6.79 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 4.70 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.88–3.95 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.54–3.76 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.33 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.74–2.98 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.56 (d, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 2.23 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.0, 163.2, 144.6, 139.2, 134.4, 131.2, 130.6, 129.0, 128.6, 125.1, 124.7, 115.8, 56.7, 52.7, 44.7, 42.9, 40.6, 23.8, 20.3; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 3 018.2, 2 920.0, 2 512.4, 1 655.5, 1 610.9, 1 432.4, 1 274.7, 1 236.0, 1 122.9, 983.1, 786.8, 703.5; ESI-MS for C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 410.17 [M+H] <sup>+</sup> .
9c	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.64 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, ThH), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, ThH), 6.74 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H, COCH=), 4.66 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.85–3.93 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.82 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.55–3.77 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, COCH <sub>2</sub> ), 2.85–2.95 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.56 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.2, 165.7, 160.9, 142.7, 134.1, 132.4, 132.2, 131.5, 129.3, 127.9, 125.2, 123.7, 61.5, 55.4, 45.7, 43.6, 42.8, 40.2, 25.9; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 3 065.8, 2 833.7, 2 812.9, 1 649.6, 1 631.7, 1 599.0, 1 512.7, 1 420.5, 1 280.7, 1 170.6, 1 003.9, 831.4, 703.5; ESI-MS for C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 426.15 [M+H] <sup>+</sup> .
9d	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.62 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, ThH), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.72 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, COCH=), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.84–3.92 (m, 8H, OCH <sub>3</sub> ×2 and Py-CH <sub>2</sub> ), 3.60–3.82 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.87–2.96 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.59 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.2, 165.7, 150.6, 149.1, 143.0, 134.1, 132.3, 132.2, 125.2, 124.5, 123.7, 121.9, 111.1, 109.9, 61.5, 56.0, 53.2, 43.7, 42.8, 40.2, 25.9; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 902.2, 2 936.7, 1 643.6, 1 590.1, 1 509.8, 1 438.4, 1 262.8, 1 140.8, 1 000.9, 804.6, 703.5; ESI-MS for C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 456.35 [M+H] <sup>+</sup> .
9e	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.56 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, ThH), 6.79–6.84 (m, 2H, COCH= and ThH), 6.65 (s, 2H, ArH), 6.47 (s, 1H, ArH), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.85–3.94 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.81 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ×2), 3.57–3.76 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, COCH <sub>2</sub> ), 2.87–2.96 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.58 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.2, 165.3, 160.9, 142.9, 137.2, 132.3, 132.2, 125.2, 123.5, 117.5, 105.8, 101.7, 61.4, 55.5, 45.7, 43.6, 42.8, 40.2, 25.9; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 3 101.5, 2 949.8, 2 833.7, 1 634.7, 1 575.2, 1 429.4, 1 325.3, 1 203.3, 950.4, 834.4, 715.4, 676.7; ESI-MS for C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 456.27 [M+H] <sup>+</sup> .
9f	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.58 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.60–6.81 (m, 4H, ArH×2, ThH and COCH=), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.86–3.89 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.82 (s, 9H, OCH <sub>3</sub> ×3), 3.57–3.74 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.70–3.00 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.60 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.1, 165.4, 153.4, 143.1, 139.6, 132.3, 132.1, 130.8, 125.2, 123.7, 116.2, 104.9, 61.4, 60.9, 56.2, 53.1, 45.7, 43.7, 42.8, 40.2, 25.9; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 931.9, 2 842.6, 1 643.6, 1 587.1, 1 500.8, 1 453.2, 1 334.2, 1 265.8, 1 122.9, 1 000.9, 825.5, 709.4; ESI-MS for C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S: <i>m/z</i> 486.12 [M+H] <sup>+</sup> .
9g	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.63 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, ArCH=), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, ThH), 6.79–6.87 (m, 2H, ThH and COCH=), 4.66 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.84–3.94 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.61–3.73 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.85–2.95 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.58 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.1, 165.1, 141.6, 135.4, 134.1, 133.7, 132.3, 131.4, 125.2, 124.4, 123.7, 117.5, 61.4, 45.7, 43.6, 42.8, 42.1, 24.7; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 997.1, 1 820.6, 1 736.8, 1 649.9, 1 635.9, 1 605.2, 1 437.2, 1 235.5, 1 221.5, 1 003.8, 857.4, 812.6; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 430.09 [M+H] <sup>+</sup> .
9h	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.60 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, ThH), 6.79–6.87 (m, 2H, ThH and COCH=), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.83–3.94 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.62–3.75 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.33 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.86–2.97 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.60 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.1, 165.1, 141.6, 134.1, 132.0, 131.8, 129.2, 125.2, 124.4, 123.7, 123.5, 117.5, 61.4, 45.6, 43.6, 42.8, 40.2, 25.9; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 943.8, 2 834.8, 1 735.9, 1 637.7, 1 596.0, 1 435.8, 1 241.9, 1 006.9, 807.6, 780.8, 703.5; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 476.09 [M+H] <sup>+</sup> .
9i	<sup>1</sup> H NMR δ: 8.24 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.13–7.16 (m, 1H, ArCH=), 6.94 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, COCH=), 6.72–6.83 (m, 2H, ThH×2), 4.67 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.62–3.95 (m, 6H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2 and Py-CH <sub>2</sub> ), 3.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.85–3.11 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.65 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 168.6, 165.7, 148.2, 141.2, 140.6, 133.2, 133.1, 128.4, 126.1, 122.7, 120.9, 118.3, 60.7, 53.0, 50.6, 45.7, 42.0, 25.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 812.9, 1 649.6, 1 631.7, 1 610.9, 1 515.7, 1 343.1, 1 221.2, 1 006.9, 852.2, 715.1, 703.5; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S: <i>m/z</i> 441.12 [M+H] <sup>+</sup> .
9j	<sup>1</sup> H NMR δ: 7.86 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, ArCH=), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.25–7.33 (m, 2H, ArH), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 6.93 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H, COCH=), 6.78 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, ThH), 4.70 (s, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.94–4.07 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 3.62–3.75 (m, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2), 3.33 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2.86–2.97 (m, 2H, Py-CH <sub>2</sub> ), 2.58 (s, 4H, Pp-CH <sub>2</sub> ×2); <sup>13</sup> C NMR δ: 167.6, 163.2, 140.0, 134.1, 132.5, 132.3, 131.3, 130.6, 129.9, 127.7, 127.4, 125.1, 124.3, 118.6, 56.7, 52.5, 44.7, 43.0, 42.5, 24.4; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) <i>v</i> : 2 962.9, 2 915.5, 1 634.9, 1 612.4, 1 475.5, 1 435.9, 1 270.1, 1 225.4, 1 051.6, 880.5; ESI-MS for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: <i>m/z</i> 430.18 [M+H] <sup>+</sup> .

## 2 目标化合物的药理活性

体外抗血小板聚集实验结果 (表 3) 显示, 所合成化合物均表现出一定的抗血小板聚集作用, 但作用不及桂哌齐特与阿司匹林明显, 原因可能由于四氢吡咯环被替换成空间体积更大的噻吩并四氢吡啶环, 空间变大引起抗血小板活性降低。化合物 **6b**、**9b**、**9d** 和 **9h** 对花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板聚集具有较好的抑制作用, 化合物 **6b**、**6d**、**6j**、**9b** 和 **9g** 对 ADP 诱导的血小板聚集具有较好的抑制作用。初步构效关系显示, 当  $R_1=R_2=R_4=H$ ,  $R_3=CH_3$  时, 无论羰基处于何位置, 均对 AA 及 ADP 诱导的血小板聚集具有较好的抑制作用; 苯环  $R_1$  位置有取代基对于 ADP 诱导的血小板聚集强于未取代的抑制活性, 详细的构效关系及机制有待进一步研究。

**Table 3** The inhibitory activity against platelet aggregation of target compounds

Compd.	IC <sub>50</sub> /mmol·L <sup>-1</sup>		Compd.	IC <sub>50</sub> /mmol·L <sup>-1</sup>	
	AA	ADP		AA	ADP
<b>6a</b>	48.7	59.1	<b>9b</b>	2.1	4.8
<b>6b</b>	5.2	5.8	<b>9c</b>	55.6	23.3
<b>6c</b>	62.3	30.5	<b>9d</b>	7.4	9.2
<b>6d</b>	9.8	5.5	<b>9e</b>	10.5	16.1
<b>6e</b>	19.8	26.3	<b>9f</b>	15.5	25.4
<b>6f</b>	18.4	16.2	<b>9g</b>	31.5	6.3
<b>6g</b>	21.8	27.6	<b>9h</b>	7.2	11.3
<b>6h</b>	13.0	8.7	<b>9i</b>	14.6	72.9
<b>6i</b>	17.0	59.3	<b>9j</b>	28.1	19.0
<b>6j</b>	32.5	6.1	Cinepazide	1.4	3.7
<b>9a</b>	25.1	56.6	Aspirin	0.1	0.4

## 实验部分

LCQ ADVANTAGE MAX 液质连用质谱仪 (FINNIG 公司); Nicolet Avatar 370 DTGS 型红外光谱仪 (KBr 压片); Bruker 300 MHz 超导核磁共振仪 (CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 为内标); WRS-1B 数字熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司, 温度未校正); 苯甲醛、对甲氧基苯甲醛等原料购于国药集团试剂有限公司; 其他试剂均为市售分析纯; 薄层和柱色谱用硅胶均为烟台德信生物科技有限公司产品。

### 1 化合物的合成

**1.1 肉桂酸的合成 (2a)** 在 500 mL 三颈瓶, 加入 **1a** (10.0 g, 94.3 mmol)、丙二酸 (10.8 g, 103.8 mmol)、吡啶 25 mL、哌啶 2 mL 和苯 150 mL, 装上油水分离器, 于 110 °C 回流 6 h, TLC [ $V(CHCl_3)-V(CH_3OH)=10:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全。冷却至室

温, 加入 25 mL 饱和碳酸钠水溶液, 继续搅拌 30 min。分离, 取水相, 水相用 3 mol·L<sup>-1</sup> 的盐酸调 pH 至 4, 析出大量白色固体; 抽滤, 滤饼用无水乙醇重结晶, 干燥得白色固体 11.6 g, 收率 86.6%, mp 135.2~136.8 °C。

类似方法合成化合物 **2b~2j**。

**1.2 肉桂哌嗪的合成 (4a)** 向装有温控磁力搅拌, 尾气吸收装置的 250 mL 的单颈圆底烧瓶中, 加入 **2a** (2.0 g, 13.5 mmol)、SOCl<sub>2</sub> (15 mL) 和甲苯 (45 mL), 于 80 °C 反应 5 h。减压浓缩, 并用甲苯 (20 mL) 带蒸 3 次, 得肉桂酰氯, 加入无水二氯甲烷 (15 mL) 溶解备用。

在 250 mL 三颈瓶中, 加入哌嗪 (7.0 g, 81.0 mmol)、二氯甲烷 150 mL, 搅拌使其完全溶解, 在冰浴条件下, 将肉桂酰氯缓慢滴入, 继续搅拌 2.5 h, TLC [ $V(CHCl_3)-V(CH_3OH)=10:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全, 用水 (100 mL×6) 洗涤, 用 10% 的盐酸调 pH≈3, 常温搅拌 20 min, 加水 100 mL 分液, 取水层, 水层用 1 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液调 pH≈9, 二氯甲烷提取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得油状物 1.8 g, 产率 62.1%。

类似方法合成化合物 **4b~4j**。

**1.3 1-(4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮的合成 (5a)** 将 **4a** (1.8 g, 8.3 mmol) 用 60 mL 二氯甲烷溶解, 转移至 250 mL 三颈瓶中, 加入 3.5 mL 三乙胺, 冰浴条件下, 缓慢滴加氯乙酰氯 (1.1 g, 9.1 mmol) 二氯甲烷溶液, 继续搅拌 1.5 h, TLC [ $V(CHCl_3)-V(CH_3OH)=15:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全, 分别用水 (100 mL×2)、饱和氯化钠 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 得油状物粗品 1.9 g, 产率 79.2%。

类似方法合成化合物 **5b~5j**。

**1.4 1-(4-(2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙酰基)哌啶-1-基)-3-(苯基)丙-2-烯-1-酮的合成 (6a)** 在 250 mL 三颈瓶中, 依次加入 **5a** (1.9 g, 6.5 mmol)、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐 (**7**, 2.9 g, 16.3 mmol)、二氯甲烷 80 mL、三乙胺 6.0 mL, 升温至 60 °C, 反应 8 h, TLC [ $V(CHCl_3)-V(CH_3OH)=15:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全, 冷却至室温, 分别用水 (60 mL×3) 洗涤和 10% 稀盐酸 (60 mL×3) 洗涤至 pH=7~8, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 经硅胶柱洗脱分离, 减压浓缩, 得 1.4 g 白色固体, 收率 54.5%, mp 125.9~128.1 °C。

类似方法合成目标化合物 **6b~6j**。

**1.5 2-氯-1-(6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙酮的合成 (8)** 在 250 mL 的三颈烧瓶加入 **7** (3.0 g, 17.1 mmol)、6 mL 三乙胺和 80 mL 二氯甲烷, 常温搅拌 30 min。冰浴条件下, 将氯乙酰氯 (2.1 g, 18.9 mmol) 缓慢滴入, 约 10 min 滴完。室温反应 2 h, TLC [ $V(\text{CHCl}_3)-V(\text{CH}_3\text{OH})=10:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全。10%稀盐酸调节  $\text{pH}\approx 4$ , 分别用水 (100 mL $\times 2$ )、饱和氯化钠 (60 mL $\times 3$ ) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 经硅胶柱洗脱分离, 减压浓缩, 得到油状液体 2.3 g, 收率 62.6%。

**1.6 1-(4-(2-(6,7-二氢[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮的合成 (9a)** 在 250 mL 三颈烧瓶中加入 **8** (2.3 g, 10.7 mmol)、**4a** (2.1 g, 9.7 mmol)、80 mL 二氯甲烷、4 mL 三乙胺和 0.5 g 碘化钾, 在 60 °C 下回流反应 7 h。TLC [ $V(\text{CHCl}_3)-V(\text{CH}_3\text{OH})=10:1$  为展开剂]检测显示反应基本完全。10%稀盐酸调节  $\text{pH}\approx 4$ , 分别用水 (100 mL $\times 2$ )、饱和氯化钠溶液 (60 mL $\times 3$ ) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 得黄色油状液体, 经硅胶柱分离, 收集产物, 减压回收溶剂, 得白色固体 2.0 g, 产率 52.2%, mp 130.3~131.7 °C。

类似方法合成目标化合物 **9b~9j**。

## 2 目标化合物抗血小板聚集活性测试

将雄性新西兰家兔 (体重 1.8~2.2 kg) 用 1% 盐酸普鲁卡因注射液局部麻醉, 颈动脉插管放血, 与枸橼酸钠溶液 (0.38 g 枸橼酸钠和 10 mL 生理盐水配制成 3.8% 的枸橼酸钠溶液) 以 9:1 混合, 以 1 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取富血小板血浆 (PRP), 剩余部分以 3 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取贫血小板血浆 (PPP)。先取 300  $\mu\text{L}$  PPP 加入测试杯中, 然后放入测试孔, 定标。然后取 280  $\mu\text{L}$  PRP 加入测试杯中, 加入 10  $\mu\text{L}$  不同浓度的药液, 在 37 °C 预温槽中预热 3 min, 放入测试孔后, 按“开始”键时立即加入诱导剂 10  $\mu\text{L}$ , 以测定最大聚集率, 并计算  $\text{IC}_{50}$  值。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] $\times 100\%$ 。

## References

- [1] Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments [J]. *Lancet*, 2015, 386: 281-291.
- [2] Wang Y, Jie W, Li J, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel piperlongumine derivatives as potential antiplatelet aggregation candidate [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2016, 87: 833-840.
- [3] Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1111-1120.
- [4] Goldstein DJ, John R, Salerno C, et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus [J]. *Heart Lung Transpl*, 2013, 32: 667-670.
- [5] Kim TH, Kim HM, Park SW, et al. Inhibitory effects of yuzu and its components on human platelet aggregation [J]. *Biomol Ther*, 2015, 23: 149-155.
- [6] Gregory YHL, Stephan W, Kurt H, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-3179.
- [7] Ren J, Niu XS, Xiong J, et al. Effects of 1-(cinnamoyl)-4-(phenylethylamine acetyl) piperazine maleate on platelet aggregation and thrombosis [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2011, 42: 458-461.
- [8] Zhao LJ, Gao JT, Jin LY. Pharmacological effects and clinical application of cinepazide maleate [J]. *J Jilin Med Coll (吉林医药学院学报)*, 2010, 31: 296-299.
- [9] Masaya I, Nobuaki O, Satoko O, et al. Piperlongumine, a constituent of *Piper longum* L., inhibits rabbit platelet aggregation as a thromboxane A2 receptor antagonist [J]. *Eur J Pharm*, 2007, 570: 38-42.
- [10] Park BS, Song DJ, Choi WS, et al. Antiplatelet activities of newly synthesized derivatives of piperlongumine [J]. *Phytother Res*, 2008, 22: 1195-1199.