
上海药物所等发现新型抗血栓候选药物58l

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4730.html>

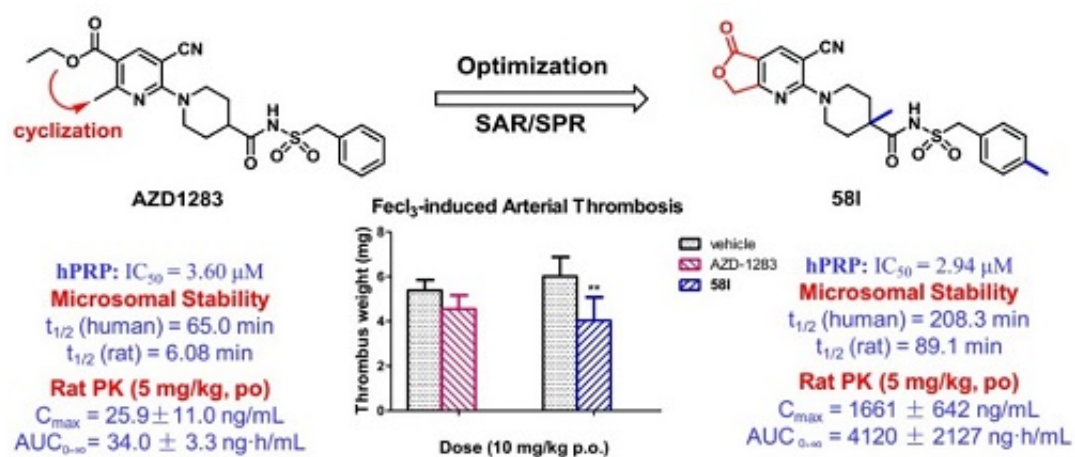
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

上海药物所等发现新型抗血栓候选药物58l。P2Y₁₂受体拮抗剂如氯吡格雷自1997年获批上市以来，一直是抗血小板聚集药物领域的中流砥柱。相比不可逆P2Y₁₂受体拮抗剂氯吡格雷而言，可逆性P2Y₁₂受体拮抗剂如替卡格雷有很多优势，如起效快、出血风险低、停药后血小板即恢复生理功能等。但是，目前上市的可逆性P2Y₁₂受体拮抗剂均为核苷类似物，在带来优势的同时，存在脱靶效应，导致呼吸抑制的严重副作用。因此，寻找口服、非核苷类、安全有效、可逆的P2Y₁₂受体拮抗剂依然是临床的迫切需求。

中国科学院上海药物研究所杨玉社课题组以AZD1283为先导化合物，结合最新结构生物学信息，通过结构优化策略，设计、合成了一系列吡啶并咪唑酮类新化合物，通过深入的构效、构代关系以及成药性研究，发现了候选化合物58l。58l体外抗血小板聚集活性优于阿斯利康曾进入二期药物AZD1283 (hPRP IC₅₀ = 2.94 μM, AZD1283 IC₅₀ = 3.60 μM)。在三氯化铁诱导的大鼠体内抗血栓活性实验中，58l抗血栓形成活性优异且有好的量效关系(ED₅₀ = 27.1mg/kg，阳性对照氯吡格雷ED₅₀ = 7.0mg/kg)。更重要的是58l和氯吡格雷在大鼠断尾实验出血时间的ED₁₀₀分别为：7.58 mg/kg和2.36 mg/kg，说明58l出血风险明显低于氯吡格雷，安全性更高。

氯吡格雷临床每日剂量75mg/片，对应的平均血栓抑制活性大约60%，比较在此相同抑制活性下的出血时间及出血量，58l明显比氯吡格雷低，同样提示它的出血风险明显低于氯吡格雷，治疗窗更大，安全性更高。58l大鼠体内药代动力学性质优异，同等剂量下C_{max}和AUC优于AZD1283。

该研究成果于3月7日在线发表于美国化学会药物化学期刊Journal of Medicinal Chemistry。该文第一作者是博士生孔德瑜，指导老师是上海药物所研究员杨玉社和华东师范大学教授胡文浩。



化合物58l抗血小板聚集活性

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发