

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710197030.6

[51] Int. Cl.

C07C 235/34 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年6月11日

[11] 公开号 CN 101195582A

[22] 申请日 2007.12.1

[21] 申请号 200710197030.6

[30] 优先权

[32] 2006.12.1 [33] CN [31] 200610070616.1

[71] 申请人 黄振华

地址 250101 山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号 A 座

[72] 发明人 黄振华

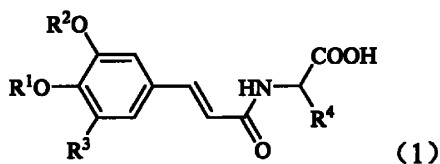
权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

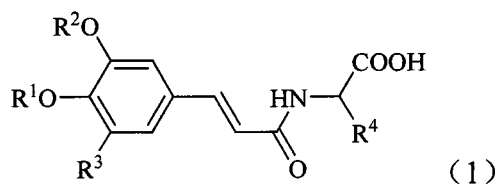
肉桂酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，涉及通式(1)所示的新的肉桂酰胺衍生物及其水合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴如说明书所述。本发明还涉及这些衍生物的制备方法和在制备治疗心脑血管疾病的药物中的用途。研究发现新的肉桂酰胺衍生物及其水合物具有很好的抗血栓作用，可用于动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病肾小球疾病、肺动脉高压、糖尿病性血管病变、脉管炎等血管性病症以及白细胞和血小板减少，亦可用于偏头痛、血管性头痛等疾病，值得在临床推广使用。



1、通式(1)所示的化合物及其水合物:

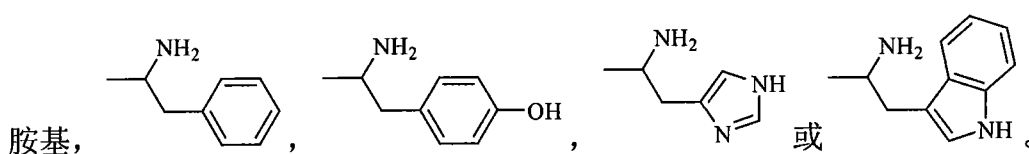


其中: R^1 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^3 为氢原子, 卤素原子, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 为氢原子, 被羧基、羟基、氨基、巯基或胍基取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷酰



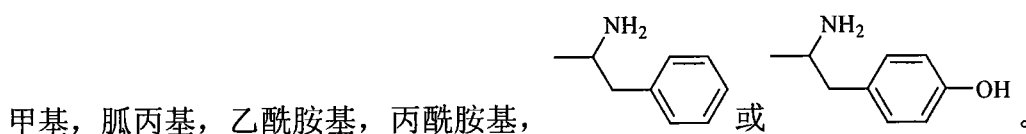
2、如权利要求1所述的化合物及其水合物:

其中: R^1 为氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^2 为氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^3 为氢原子, 氟原子, 氯原子, 溴原子, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

R^4 为氢原子, 甲基, 羧甲基, 羧乙基, 羟甲基, 羟乙基, 氨甲基, 氨乙基, 氨丁基, 硫



3、如权利要求2所述的化合物及其水合物:

其中: R^1 为氢原子, 甲基或乙基;

R^2 为氢原子, 甲基或乙基;

R^3 为氢原子, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 甲基, 乙基, 甲氧基或乙氧基;

R^4 为氢原子, 甲基, 羧甲基, 羧乙基, 羟甲基, 羟乙基, 氨甲基, 氨乙基, 氨丁基, 硫
甲基, 胍丙基, 乙酰胺基或丙酰胺基。

4、如权利要求3所述的化合物及其水合物:

其中: R^1 为氢原子, 甲基或乙基;

R^2 为氢原子, 甲基或乙基;

R^3 为氢原子, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 甲基或甲氧基;

R^4 为氢原子, 甲基, 羧甲基, 羟甲基, 氨甲基, 氨丁基, 胍丙基, 乙酰胺基或丙酰胺基。

5、如权利要求4所述的化合物及其水合物:

其中： R^1 为氢原子；

R^2 为甲基；

R^3 为氢原子；

R^4 为胍丙基或氨丁基。

6、如权利要求 1~5 任一权利要求所述的化合物及其水合物，其中的水合物为半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物。

7、包括权利要求 1~5 任一权利要求所述的化合物及其水合物与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物。

8、如权利要求 7 所述的药物组合物为临床上或药学上可接受的任一剂型。

9、如权利要求 8 所述的剂型为口服制剂或注射剂。

10、如权利要求 1~5 任一权利要求所述的化合物及其水合物在制备治疗心脑血管疾病的药物中的应用。

肉桂酰胺衍生物

1、技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及新的肉桂酰胺衍生物及其水合物，其制备方法及其在制备治疗心脑血管疾病的药物中的应用。

2、背景技术

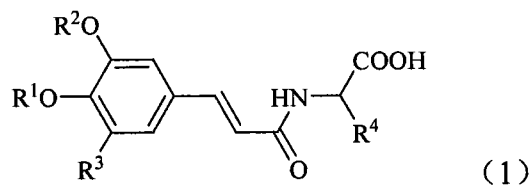
血栓病是由于血栓引起的血管腔狭窄与闭塞，使主要脏器发生缺血和梗死而引起机能障碍的各种疾病。它属于心脑血管疾病，全球每年脑血栓、脑梗塞、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病夺走 1200 万人的生命，接近世界总死亡人数的 1/4，成为人类健康的头号大敌。我国每年死于心脑血管疾病的人数达到 260 万人以上，存活的患者 75% 致残，其中 40% 以上重残。因此研制出更有效且更安全的抗血栓等心脑血管用药是目前急需解决的问题。

3、发明内容

为了能够更好的治疗血栓等心脑血管疾病，减轻患者的痛苦，提高患者的生活质量，本发明提供了新的肉桂酰胺衍生物及其水合物及其制备方法及应用。

本发明的技术方案如下：

本发明提供了具有通式 (1) 所示的化合物及其水合物：

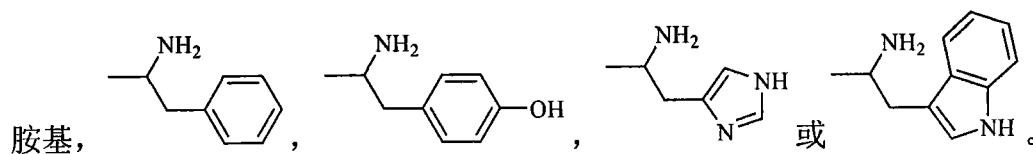


其中： R^1 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^3 为氢原子，卤素原子， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 为氢原子，被羧基、羟基、氨基、巯基或胍基取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷酰



优选为：

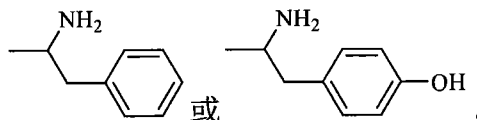
其中： R^1 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^2 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^3 为氢原子，氟原子，氯原子，溴原子， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 为氢原子，甲基，羧甲基，羧乙基，羟甲基，羟乙基，氨基，氨基乙基，氨基丁基，硫

甲基，胍丙基，乙酰胺基，丙酰胺基，



进一步优选为：

其中： R^1 为氢原子，甲基或乙基；

R^2 为氢原子，甲基或乙基；

R^3 为氢原子，氟原子，氯原子，溴原子，甲基，乙基，甲氧基或乙氧基；

R^4 为氢原子，甲基，羧甲基，羧乙基，羟甲基，羟乙基，氨基，氨基乙基，氨基丁基，硫甲基，胍丙基，乙酰胺基或丙酰胺基。

更进一步优选为：

其中： R^1 为氢原子，甲基或乙基；

R^2 为氢原子，甲基或乙基；

R^3 为氢原子，氟原子，氯原子，溴原子，甲基或甲氧基；

R^4 为氢原子，甲基，羧甲基，羟甲基，氨基，氨基丁基，胍丙基，乙酰胺基或丙酰胺基。

上文所述的“ C_{1-6} 烷基”是指 C_{1-6} 的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基、己基等。

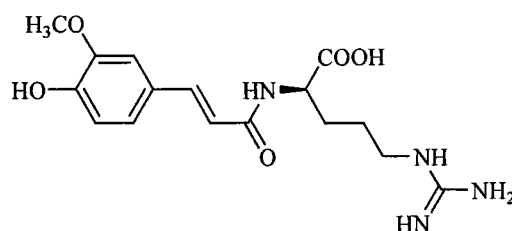
上文所述的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

上文所述的“ C_{1-6} 烷氧基”是指 C_{1-6} 的直链或支链的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基等。

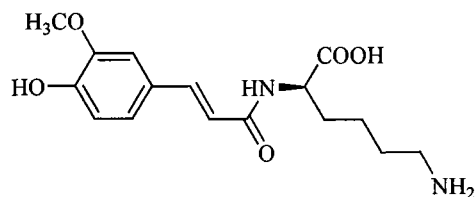
上文所述的“ C_{1-6} 烷酰胺基”例如甲酰胺基、乙酰胺基、丙酰胺基等。

最优选的化合物为：

化学名称：4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-精氨酸，以下简称化合物 1，结构式如下：



化学名称：4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-赖氨酸，以下简称化合物 2，结构式如下：



上文所述的任一化合物及其水合物，其中的水合物为半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物。

上文所述的任一化合物及其水合物可制成药用盐的形式，其中的药用盐为有机酸盐、无机酸盐、有机碱盐或无机碱盐，其中有机酸包括乙酸、甲磺酸、枸橼酸、酒石酸、甲苯磺酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、延胡索酸、门冬氨酸、水杨酸根、甘油酸、抗坏血酸；无机酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸；有机碱包括葡甲胺、氨基葡萄糖；无机碱包括钠、钾、钡、钙、镁等。

本发明还提供了上述最优的化合物的制备方法，但不仅限于下述制备方法，也可以通过其他方法制得，反应步骤：

(1) 将 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸投入反应瓶中，加入无水乙醇，搅拌至溶解，然后加入 DCC (N,N'-二环己基碳酰亚胺)，搅拌反应后，分批缓慢加入碱性氨基酸，于 40℃ 搅拌反应，反应完毕后过滤，滤液加入活性炭脱色，过滤后滤液减压浓缩至原体积的一半，冷冻析晶，过滤，滤饼用少量冷的无水乙醇洗涤，真空干燥，得 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰碱性氨基酸的粗品。

(2) 将上述 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰碱性氨基酸的粗品溶于丙酮中，加入活性炭，搅拌回流脱色，过滤，滤液减压浓缩，冷冻析晶后，过滤，滤饼真空干燥，得 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰碱性氨基酸的精制品。

上文所述的碱性氨基酸盐选自精氨酸、赖氨酸、组氨酸和鸟氨酸，其中的精氨酸为 L-精氨酸，其中的赖氨酸为 L-赖氨酸，其中的鸟氨酸为 DL-鸟氨酸或 L-鸟氨酸。

本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物及其水合物与其它治疗心脑血管疾病的药物的组合物，这些治疗心脑血管疾病的药物包括阿司匹林、吲哚美辛、低分子肝素钠、低分子肝素钙、川芎嗪、环丙贝特、吉非贝齐、吡拉西坦、茴拉西坦、双氢麦角碱、银杏内酯等。

本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物及其水合物与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物，其中含有按式(1)所述化合物 10mg~500mg 的活性组分。例如：10mg、20mg、25 mg、30mg、40mg、50mg、60mg、80mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg，优选剂量为 50mg、100mg。上述药物组合物可以以口服、肠胃外给

药等方式施用于需要治疗的患者，优选口服制剂或注射剂。

用于肠胃外给药时，可制成注射剂。注射剂系指药物制成的供注入体内的溶液、乳液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂，注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。注射液系指药物制成的供注射入体内用的无菌溶液型注射液、乳液型注射液或混悬型注射液，可用于肌肉注射、静脉注射、静脉滴注等；其规格有1ml、2ml、5ml、10ml、20ml、50ml、100ml、200ml、250ml、500ml等，其中供静脉滴注用的大体积（一般不小于100ml）注射液也称静脉输液。注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物，可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注；无菌粉末用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。注射用浓溶液系指药物制成的供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，可选用水性溶剂或非水性溶剂。最常用的水性溶剂为注射用水，也可用0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液；常用的非水性溶剂为植物油，主要为供注射用大豆油，其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液。配制注射剂时，可根据药物的性质加入适宜的附加剂，如渗透压调节剂、pH值调节剂、增溶剂、填充剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。常用的渗透压调节剂包括氯化钠、葡萄糖、氯化钾、氯化镁、氯化钙、山梨醇等，优选氯化钠或葡萄糖；常用的pH值调节剂包括醋酸-醋酸钠、乳酸、枸橼酸-枸橼酸钠、碳酸氢钠-碳酸钠等；常用的增溶剂包括聚山梨酯80、丙二醇、卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等；常用的填充剂包括乳糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖酐等；常用的抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等；常用抑菌剂为苯酚、甲酚、三氯叔丁醇等。注射剂常用容器有玻璃安瓿、玻璃瓶、塑料安瓿、塑料瓶等。

用于口服时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂，以口服普通片为主，另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂，依据其溶解与释放特性，可分为硬胶囊（通称为胶囊）、软胶囊（胶丸）、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊等。丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合，以适当方法制成的球状或类球状固体制剂，包括滴丸、糖丸、小丸等。颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂，可分为可溶颗粒（通称为颗粒）、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。口服溶液剂系指药物溶解

于适宜溶剂中制成供口服的澄清液体制剂。口服混悬剂系指难溶性固体药物，分散在液体介质中，制成供口服的混悬液体制剂，也包括干混悬剂或浓混悬液。糖浆剂系指含有药物的浓蔗糖水溶液。

制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。常用填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；常用粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；常用崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；常用润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

本发明还进一步要求保护肉桂酰胺衍生物及其水合物在制备用于治疗心脑血管疾病的药物中的用途，本发明的肉桂酰胺衍生物及其水合物具有很好的抗血栓作用，可用于动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病肾小球疾病、肺动脉高压、糖尿病性血管病变、脉管炎等血管性疾病以及白细胞和血小板减少，亦可用于偏头痛、血管性头痛等疾病。

本发明的肉桂酰胺衍生物及其水合物与最接近的现有技术比较，具有以下优点：

(1) 首次提供了新的肉桂酰胺衍生物及其水合物，其具有很好的抗血栓活性，能够减轻患者的痛苦，提高患者的生活质量，值得在临床推广使用。

(2) 本发明进一步对优选化合物进行药效学实验，结果表明本发明化合物能显著缩短血栓的长度、降低血栓的湿重、降低血栓的干重，抑制血瘀大鼠体外血栓的形成；对ADP诱导的血小板体内凝集具有显著的抑制作用；能显著降低全血粘度和血浆粘度，表明本发明化合物具有很好的抗血栓作用，其结果是本领域普通技术人员意想不到得。

(3) 本发明化合物的制备工艺简单，药品纯度高、收率高、质量稳定，易于进行大规模工业生产。

以下通过实验例来进一步阐述本发明的肉桂酰胺衍生物的有益效果，这些实验例包括本发明的新的肉桂酰胺衍生物的药效学实验。本发明的新的肉桂酰胺衍生物具有下列有益效果，但不应将此理解为本发明的新的肉桂酰胺衍生物仅具有下列有益效果。

实验例1：本发明化合物对急性血瘀模型大鼠体外血栓形成的影响

受试动物：Wistar大鼠，雌雄兼用，体重200~220g，40只。

受试药物：

空白对照组：0.9%灭菌生理盐水，市购；

模型对照组：盐酸肾上腺素注射液Adr（0.1%）；

化合物1组：化合物1注射液，自制；

化合物2组：化合物2注射液，自制。

实验方法：

取大鼠40只，随机分为4组，分别为空白对照组、模型对照组、化合物1组、化合物2组，化合物1组和化合物2组每日腹腔注射给药一次，连续给药7天，第4天给药后30min，除空白对照组外，其余动物皮下注射盐酸肾上腺注射液Adr（0.1%）0.1ml/只，30min后置于1.5摄氏度水中游泳5min，第5天在相同的条件下重复游泳一次，第6天给药后30min，再注射一次Adr，末次给药后30min，于动物腹腔注射戊巴比妥钠35mg/kg，麻醉大鼠，然后从大鼠腹主动脉取血，测血栓形成。

表1 本发明化合物对急性血瘀模型大鼠体外血栓形成的影响（ $\bar{X} \pm SD$ ，n=10）

组别	给药剂量（mg/kg）	血栓长（cm）	湿重（mg）	干重（mg）
空白对照组	-	2.61±0.85	145.0±4.55	35.9±11.7
模型对照组	-	7.25±1.61 ^{##}	489.0±148.9 ^{##}	136.0±34.16 ^{##}
化合物1组	50	5.26±1.25 [*]	228.0±80.64 ^{**}	57.9±25.61 ^{**}
化合物2组	50	5.12±1.10 [*]	254.0±65.27 ^{**}	64.8±20.94 ^{**}

注：与空白对照组相比较，[#]p<0.05，^{##}p<0.01；与模型组对照组相比较，^{*}p<0.05，^{**}p<0.01。

实验结果与结论：实验结果见表1。

（1）与空白对照组相比较，模型对照组显著加大血栓的重量，延长血栓的长度，显示造模成功。

（2）与模型对照组相比较，化合物1组或化合物2组显著缩短血栓的长度；显著降低血栓的湿重和干重，说明化合物1和化合物2均能明显抑制血瘀大鼠体外血栓的形成。

实验例2 本发明化合物对ADP诱导的血小板体内凝集的抑制作用

受试动物：Wistar 大鼠，体重 180~250g，雌雄兼用，40 只。

供试品：

空白对照组：生理盐水，市购；

磷酸川芎嗪组：磷酸川芎嗪片，北京市燕京药业有限公司；

化合物1组：化合物1胶囊剂，自制；

化合物2组：化合物2胶囊剂，自制；

试剂：

诱导剂：二磷酸腺苷（ADP），上海源聚生物科技有限公司进口分公司，以 pH7.4 的磷酸

盐缓冲液配成 1mg/ml 溶液，冷藏，临用前稀释为 0.25mg/ml，冰浴保存；

麻醉剂：乌拉坦，新鲜配成 20%浓度溶液；

抗凝剂：枸橼酸钠，新鲜配成 3.8%浓度溶液。

仪器：MPG-3E 型血液凝聚仪，上海斯隆医电设备有限公司生产；

80-2 型离心沉淀器，上海手术器械厂生产。

实验方法：

盐酸川芎嗪、化合物 1 和化合物 2 均用 0.5%甲基纤维素钠配成混悬液。

取大鼠，随机分为 4 组，分别为空白对照组、磷酸川芎嗪组、化合物 1 组、化合物 2 组，除空白对照组外，其余各给药组灌胃给药相应的药物，连续给药 7 天，第 7 天给药后 1 小时，用 20%乌拉坦溶液腹腔注射麻醉，手术分离颈总动脉，取血，置于盛有浓度为 3.8%的枸橼酸钠的离心管（全血：枸橼酸钠溶液=1：9）。以 500 转/分离心 5 分钟，取上清液，剩余血浆再以 1000 转/分离心 5 分钟，取上清液，两者混合为富血小板血浆（PRP），各组分别吸取 200 μ l PRP 于比浊管，37 摄氏度预热后，加搅拌子，搅拌后加 0.25mg/ml ADP 10 μ l，测定 5 分钟内血小板最大凝集率。

表 2 本发明化合物对 ADP 诱导的血小板体内凝集的抑制作用（ $X \pm SD$ ， $n=10$ ）

组别	给药剂量 (mg/kg)	血小板最大凝集率 (%)
空白对照组	-	42.86 \pm 6.47
磷酸川芎嗪组	50	25.37 \pm 4.21*
化合物 1 组	50	18.35 \pm 3.26**
化合物 2 组	50	19.44 \pm 3.58**

注：与空白对照组相比较，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ 。

实验结果及结论：实验结果见表 2。

与空白对照组相比，化合物 1 组和化合物 2 组血小板最大聚集率均极显著降低 ($p < 0.01$)，阳性对照磷酸川芎嗪组血小板最大聚集率显著降低 ($p < 0.05$)。上述结果表明化合物 1 和化合物 2 对 ADP 诱导的血小板体内凝集具有显著的抑制作用，强于同剂量的阳性对照药磷酸川芎嗪，效果较优。

实验例 3 本发明化合物对大鼠全血粘度和血浆粘度的影响

受试动物：Wistar 大鼠，体重 200~220g，雌雄各半，40 只。

供试品：

空白对照组：0.5%CMC；

化合物 1 组：化合物 1 片剂，自制；

化合物 2 组：化合物 2 片剂，自制。

试剂：肾上腺素，1mg/ml，天津金耀氨基酸有限公司；肝素钠，中国医药上海化学试剂公司，1g/瓶。

仪器：PRECL LBY-N6B 型血液黏度计、LBY-F200B 型微量速测血浆黏度计：北京普利生仪器有限公司。

实验方法：

取大鼠 40 只，随机分为 4 组，每组 10 只，各组动物编号称重。①空白对照组，②血瘀模型组，③化合物 1 组，④化合物 2 组。①、②两组每天用 0.5%CMC 灌胃（5ml/kg），连续 7 天；化合物 1 组和化合物 2 组均用 0.5%CMC 悬浮，连续灌胃 7 天。于第 7 天除空白组外，其余各组均造模，即皮下注射肾上腺素 0.8mg/kg，共 2 次，间隔 4 小时，在第一次注射后 1 小时，将大鼠进入 4 摄氏度冰水 5 分钟，处置后禁食，自由饮水。第 8 天所有动物眼眶和心脏取血 2ml，取 1ml 用肝素抗凝，分别测其在高切变率（230s⁻¹）、中切变率（46s⁻¹）、低切变率（5.78s⁻¹）下的全血粘度；取肝素抗凝血瘀 1ml 以 800 转/分离心 10 分钟，取上层血液，测其 120s⁻¹ 切变率下的血浆粘度。

表 3 本发明化合物对大鼠全血粘度和血浆粘度的影响（X±SD，n=10）

组别	剂量(mg/kg)	全血粘度 (mPa · s)			血浆粘度 (mPa · s)
		低切	中切	高切	
对照组	-	18.09±5.53	8.36±1.27	5.64±0.78	1.21±0.07
模型组	-	32.8±9.57 [#]	13.24±2.16 [#]	8.75±1.63 [#]	1.58±0.16 [#]
化合物 1 组	50	20.85±6.32 [*]	9.21±1.25 [*]	6.87±0.84 [*]	1.35±0.08 [*]
化合物 2 组	50	21.74±5.98 [*]	10.02±1.09 [*]	7.12±1.69 [*]	1.48±0.10 [*]

注：与空白对照组相比较，[#]p<0.01；与模型组相比较，^{*}p<0.05。

实验结果与结论：实验结果见表 3。

与空白对照组相比较，模型组的全血粘度和血浆粘度极显著升高，说明造模成功；化合物 1 组和化合物 2 组的全血粘度和血浆粘度与模型组相比较有显著性差异（p<0.05）。

上述结果表明，化合物 1 和化合物 2 能显著降低全血粘度和血浆粘度，效果较好。

4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药学上可接受的辅料替换，或者

减少、增加。

实施例 1 化合物 1 (即 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-精氨酸) 的制备

反应步骤:

(1) 将 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸 19.4g (0.1mol) 投入反应瓶中, 加入无水乙醇 100ml, 搅拌至溶解, 然后加入 DCC20g, 搅拌反应 0.5h 后, 分批缓慢加入 L-精氨酸 17.4g(0.1mol), 于 40℃ 搅拌反应 3h, 反应完毕后过滤, 滤液加入 1g 活性炭脱色, 过滤后滤液减压浓缩至原体积的一半, 冷冻析晶 5h, 过滤, 滤饼用少量冷的无水乙醇洗涤, 50℃ 真空干燥, 得 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-精氨酸的粗品 30.5g, 收率: 87.1%。

(2) 将上述 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-精氨酸的粗品溶于 100ml 丙酮中, 加入 1g 活性炭, 搅拌回流脱色 15min, 过滤, 滤液减压浓缩至原体积的一半, 冷冻析晶 10h 后, 过滤, 滤饼 50℃ 真空干燥, 得 25.2g 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-精氨酸的精制品, 精制收率: 82.6%。

元素分析 (分子式: $C_{16}H_{22}N_4O_5$)

实测值: C: 54.73%; H: 6.39%; N: 15.87%;

理论值: C: 54.85%; H: 6.33%; N: 15.99%。

实施例 2 化合物 3 (即 4-羟基-3-甲氧基肉桂酰-L-赖氨酸) 的制备

反应步骤:

具体操作及投料配比参照实施例 1, 将 L-精氨酸替换为 L-赖氨酸, 总收率: 75.2%。

元素分析 (分子式: $C_{16}H_{22}N_2O_5$)

实测值: C: 59.57%; H: 7.05%; N: 8.66%;

理论值: C: 59.61%; H: 6.88%; N: 8.69%。

实施例 3 本发明化合物注射液的制备

1、处方:

处方 1:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	50g
注射用水	加至 2000ml
共制备	1000 支

处方 2:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	100g
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 3:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	200g
注射用水	加至 10000ml
共制备	1000 支

处方 4:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	300g
注射用水	加至 10000ml
共制备	1000 支

2、制备工艺:

- 1) 先将配液用的容器、安瓿、生产用设备、仪器等进行预处理。
- 2) 按处方量称取原料。
- 3) 将原料加入配液量 80%的注射用水中搅拌溶解, 加入 0.1%的针用活性炭控温 50℃ 搅拌 10 分钟, 过滤脱炭。
- 4) 测溶液的 pH 值, 加水定容至总体积。
- 5) 用 0.45 μ m 的微孔滤膜过滤。
- 6) 检查溶液的澄明度。
- 7) 半成品检验。
- 8) 半成品检验合格后熔封于安瓿中。
- 9) 100℃流通蒸汽灭菌 30 分钟。
- 10) 趁热将样品放入 0.05%的亚甲蓝溶液中检漏。
- 11) 成品全检、包装入库。

实施例 4 本发明化合物粉针的制备

1、处方:

处方 1:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	50g
甘露醇	100g
注射用水	加至 3000ml
共制备	1000 支

处方 2:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	100g
甘露醇	200g
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

2、制备工艺:

- 1) 将生产所用西林瓶、胶塞及配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原;
- 2) 按处方称取原料和辅料;
- 3) 将甘露醇加配液量 80%注射用水, 搅拌溶解; 然后加入配液量 0.05%的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭;
- 4) 向溶液中加入原料, 搅拌溶解;
- 5) 测溶液的 pH 值;
- 6) 补加注射用水至全量, 定容;
- 7) 药液经过 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤, 检查澄明度;
- 8) 半成品检验;
- 9) 药液分装 2ml 于西林瓶中, 半压塞;
- 10) 将样品置冻干机中, 采用下述冻干工艺冻干: -40 $^{\circ}$ C 预冻 4 小时, -30~0 $^{\circ}$ C 低温真空干燥 18 小时, 0~30 $^{\circ}$ C 升温干燥 2 小时, 30 $^{\circ}$ C 恒温干燥 2 小时。
- 11) 冻干结束, 压塞、扎盖;
- 12) 成品全检, 包装入库。

实施例 5 本发明化合物氯化钠注射液的制备

1、处方

处方 1:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	100g
氯化钠	900g
注射用水	100000ml
共制备	1000 瓶

处方 2:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	200g
氯化钠	900g
注射用水	100000ml
共制备	1000 瓶

处方 3:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	300g
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

2、制备工艺:

- 1) 将配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原。
- 2) 按处方称取原料和辅料。
- 3) 取氯化钠加配液量 80%的注射用水, 搅拌溶解; 加入配液量 0.05%的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭。
- 4) 向溶液中加入原料, 搅拌溶解。
- 5) 测溶液的 pH 值, 必要时用调 pH 值。
- 6) 补加注射用水至全量, 定容。
- 7) 药液经过 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤, 检查澄明度。
- 8) 半成品检验。
- 9) 将药液装于输液瓶中, 250ml/瓶。
- 10) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30min;
- 11) 检漏, 灯检。
- 12) 成品全检, 包装入库。

实施例 6 本发明化合物葡萄糖注射液的制备**1、处方****处方 1:**

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	100g
葡萄糖	5000g
注射用水	100000ml
共制备	1000 瓶

处方 2:

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	300g
葡萄糖	12500g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

2、制备工艺:

- 1) 将配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原。
- 2) 按处方称取原料和辅料。
- 3) 取葡萄糖加配液量 80%的注射用水, 搅拌溶解, 加热煮沸; 加入配液量 0.05%的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭。

- 4) 向溶液中加入原料，搅拌溶解。
- 5) 测溶液的 pH 值，必要时用调 pH 值。
- 6) 补加注射用水至全量，定容。
- 7) 药液经过 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，检查澄明度。
- 8) 半成品检验。
- 9) 将药液装于输液瓶中，250ml/瓶。
- 10) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30min;
- 11) 检漏，灯检;
- 12) 成品全检，包装入库。

实施例 7 本发明化合物片剂的制备

1、处方：

处方 1：

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	10g
预胶化淀粉	50.0g
微晶纤维素	60.0g
10%PVP (50%乙醇) 溶液	50ml
硬脂酸镁	1.5g
二氧化硅	2.5g
共制备	1000 片

处方 2：

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	50g
预胶化淀粉	100.0g
微晶纤维素	120.0g
10%PVP (50%乙醇) 溶液	50ml
硬脂酸镁	3g
二氧化硅	5g
共制备	1000 片

处方 3：

化合物 1、2 或其水合物中的任意一种	100g
预胶化淀粉	100.0g
微晶纤维素	120.0g
10%PVP (50%乙醇) 溶液	100ml
硬脂酸镁	3g
二氧化硅	5g
共制备	1000 片

2、制备工艺：

- 1) 将原料粉碎过 100 目筛，其余辅料分别过 100 目筛，备用。

- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用。
- 4) 将原料、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素混合均匀，加入 2%HPMC 水溶液适量，搅拌均匀，制成适宜软材。
- 5) 过 20 目筛制颗粒。
- 6) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁、微粉硅胶和羧甲淀粉钠，过 18 目筛整粒，混合均匀。
- 8) 取样，半成品化验。
- 9) 按照化验确定的片重压片。
- 10) 成品全检，包装入库。