



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 87 1 00171 A

〔43〕公开日 1988年1月20日

〔21〕申请号 87 1 00171

〔22〕申请日 87.1.15

〔30〕优先权

〔32〕86.1.16〔33〕JP〔31〕7640/86

〔71〕申请人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

〔72〕发明人 辻正义 中川晃 井上寿孝 八谷照美

田上义洋 池末公一 齐田胜

溝口威伸 青木哲雄 佐藤宽伸

野田宽治

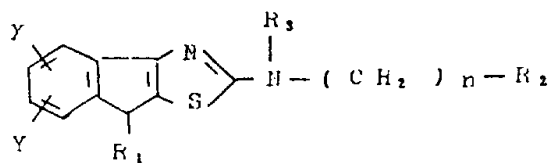
〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐 跃

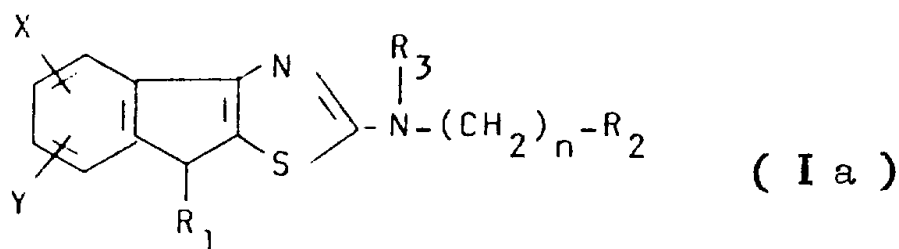
〔54〕发明名称 新茛并噻唑衍生物及其制备方法

〔57〕摘要

本发明提供了茛并噻唑衍生物及其制备方法。此茛并噻唑衍生物由下式代表：式中各取代基见说明书。另外，本发明还提供了由上面式(Ia)代表的化合物的互变异构体，其中除 R_3 限定为氢原子外，所有符号如上定义。

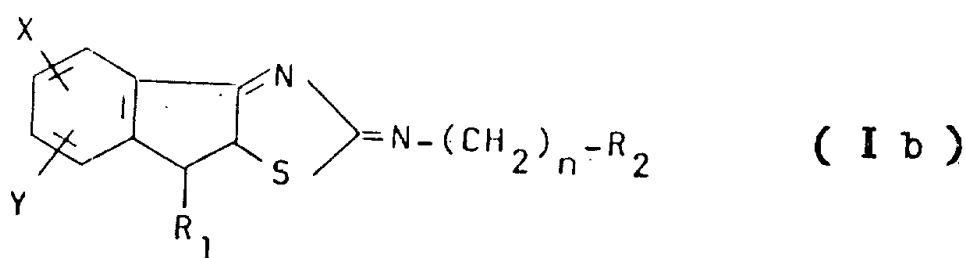


1. 由下式代表的茚并噻唑衍生物



其中 X 和 Y 互相可相同或不同，分别为氢原子、卤原子、低级烷基或低级烷氧基；n 是 0 到 4 的整数；R₁ 是氢原子，低级烷基，未取代或取代的苯基；R₂ 是低级烷基，环烷基，低级烷氧基，未取代或取代的苯氧基，未取代或取代的苯基，链烯基，杂环基或环氨基；R₃ 是氢原子，低级烷基或酰基；R₂ 和 R₃ 可结合形成环氨基。

2. 由下式代表的茚并噻唑衍生物：



其中 X 和 Y 互相可相同或不同，可分别为氢原子，卤原子，低级烷基或低级烷氧基；n 是 0 到 4 的整数；R₁ 是氢原子，低级烷基，未取代或取代的苯基；R₂ 是低级烷基，环烷基，低级烷氧基，未取代或取代的苯氧基，未取代或取代的苯基，链烯基，杂环基或环氨基。

3. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中式I a的茛并噻唑衍生物具有酸加成的盐的形式。

4. 按照权项2的茛并噻唑衍生物，其中式I b的茛并噻唑衍生物具有酸加成的盐的形式。

5. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中卤原子是氟、氯、溴或碘。

6. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中低级烷基含1到6个碳原子。

7. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中低级烷氧基含1到6个碳原子。

8. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中取代的苯基或取代的苯氧基的取代基是卤原子，低级烷基，羟基，低级烷氧基或三氟甲基。

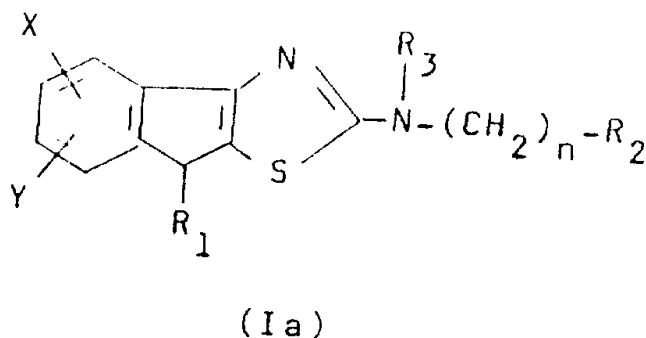
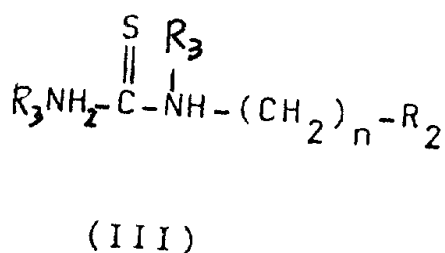
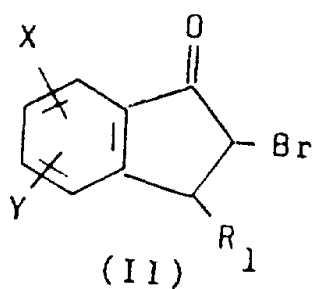
9. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中链烯基含3到6个碳原子。

10. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中杂环是指2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，2-噻唑基，2-噻唑基-2-或2-噻唑烷基。

11. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中环氨基具有5或6员环。

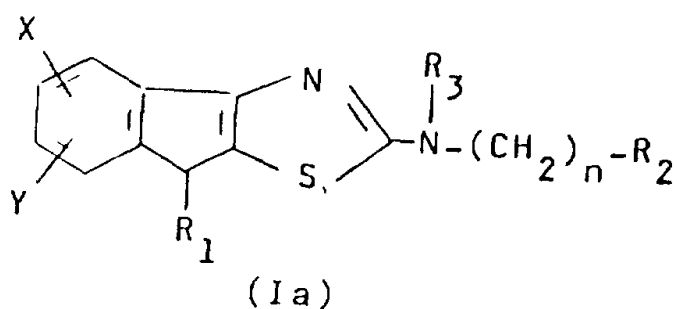
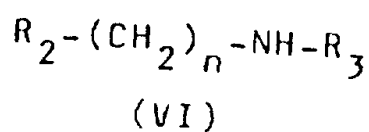
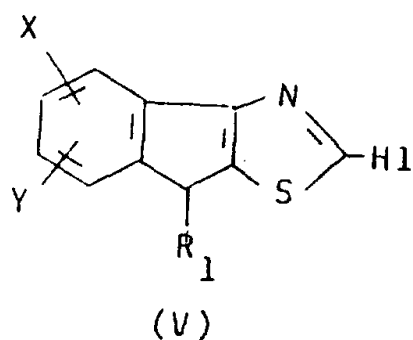
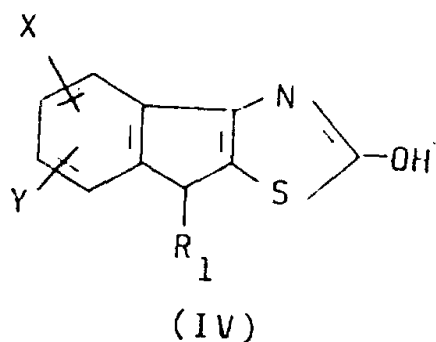
12. 按照权项1的茛并噻唑衍生物，其中酰基是指含2到6个碳原子的烷酰基，苯甲酰基或三氟甲基羰基。

13. 制备式(I a)的茛并噻唑衍生物的方法，其特征在于，将下式(I)化合物和下式(II)化合物在20到120℃反应1到24小时，制得茛并噻唑衍生物。



其中 X 和 Y 相互可相同或不同，分别为氢原子，卤原子，低级烷基或低级烷氧基，n 是 0 到 4 整数；R₁ 是氢原子，低级烷基，未取代或取代的苯基；R₂ 是低级烷基，环烷基，低级烷氧基，未取代或取代苯氧基，未取代或取代苯基，链烯基，杂环基或环氨基；R₃ 为氢原子，低级烷基或酰基；R₂ 和 R₃ 也可结合形成环氨基。

14. 制备下式 (Ia) 代表的噻唑并噻吩衍生物的方法，其特征在于：将式 (I V) 化合物和卤化试剂在无溶剂或非质子传递溶剂存在下，于 0 到 120 °C 下反应 1 到 5 小时，从而卤化成式 (IV) 的化合物，然后将这样的未经分离的式 (V) 的卤化化合物和式 (VI) 的胺反应 1 到 5 小时，反应条件为：在无溶剂或有机溶剂中，温度 0 到 100 °C，上述结构见下面，



其中 X 和 Y 可相互相同或不同，它们分别为氢原子，卤原子，低级烷基或低级烷氧基；n 是 0 到 4 的整数；R₁ 是氢原子，低级烷基，未取代或取代的苯基，H L 是卤原子；R₂ 是低级烷基，环烷基，低级烷氧基，未取代或取代的苯氧基，未取代或取代的苯基，链烯基，杂环基或环氨基；R₃ 是氢原子，低级烷基或酰基；R₂ 和 R₃ 可结合形成环氨基。

新茛并噻唑衍生物及其制备方法

本发明涉及的是新茛并噻唑衍生物，它是具有优良抗溃疡效果的药物，本发明还涉及制备此衍生物的方法。

对于茛并噻唑衍生物来讲，制备2-氨基茛并噻唑衍生物的方法在美国化学会志72, 3722(1956)和化学会志杂志2740, (1958)中已公开。另外，制备2-氨基酰基茛并噻唑的方法和它有可能作为治疗变态性疾病药物也已在日本专利申请公开公报号58-55474中公开。但是，本发明的茛并噻唑衍生物在以往的任何出版中既没有公开也没有提出过。另外，它是否存在互变异构体也完全是未知的，而且，茛并噻唑衍生物是否具有抗溃疡效果当然也是未知的。

消化道溃疡的药物治疗寻求的是抑制侵袭因素并增强保护因素。近年来，为了抑制侵袭因素，组胺H₂受体拮抗剂象甲腈咪呱、雷尼替丁或氟膜替啶(famotidine)作为治疗溃疡药物起着主要作用。然而，溃疡复发的问题并没有解决。另外，作为ATP酶抑制剂(或质子泵抑制剂)的奥米吡唑(omeprazole)能抑制酸分泌，并对内脏器官有高度选择性，可是，虽然它有稳定的长效作用，但是它也有副作用的问题。

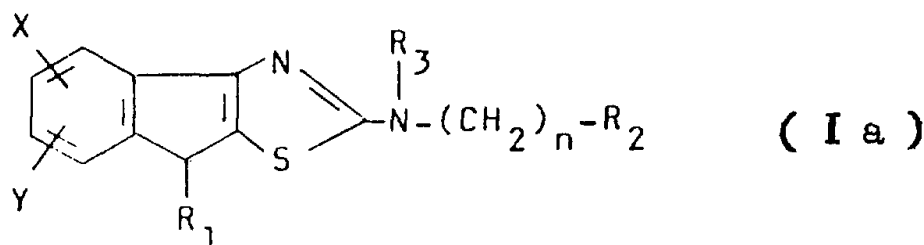
作为保护因子的增强剂，已有许多药物都具有增强粘液膜抵抗力，促进粘液分泌，提高微循环，和促进前列腺素合成的作用。虽然这些药物的副作用很小因而可安全使用，但它们仍没有显示出是足够

有效的。

本发明的目的是提供一新的茚并噻唑衍生物，它的互变异构体或它们的酸加成的盐，它们是没有副作用且具有优良抗溃疡效果的有效药物。

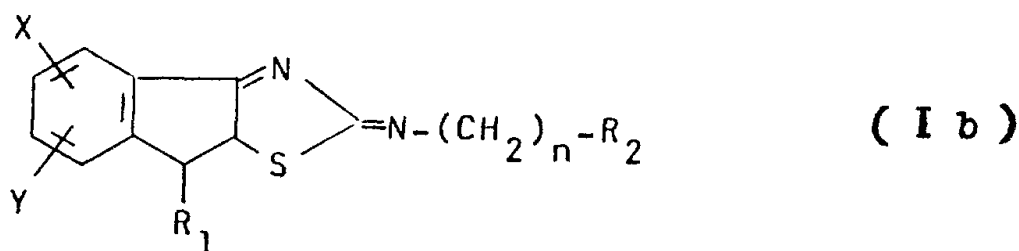
本发明的另一目的是提供了制备新茚并噻唑衍生物，它们的互变异构体或它们的酸加成的盐的方法。

新的茚并噻唑衍生物由下式表示



其中X和Y互相可相同或不同，它们分别是氢原子，卤原子，低级烷基或低级烷氧基；n是0到4的整数；R₁是氢原子，低级烷基，未取代的或取代的苯基；R₂是低级烷基，环烷基，低级烷氧基，未取代或取代的苯氧基，未取代或取代的苯基，链烯基，杂环基或环氨基；R₃是氢原子，低级烷基或酰基；R₂和R₃可结合在一起形成环氨基。

另外，互变异构体由下式表示



其中X，Y，n，R₁和R₂如上定义。

前面提到的式 (I a) 和 (I b) 化合物将在下面做更详细介绍。

卤原子系指氟，氯，溴或碘原子。低级烷基包括含 1 到 6 个碳原子的烷基，象甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，戊基，异戊基或正己基。

环烷基包括含 3 到 7 个碳原子的环烷基，象环丙基，环戊基，环己基或环庚基。

低级烷氧基包括含 1 到 6 个碳原子的烷氧基，象甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基或叔丁氧基。

取代苯基或取代苯氧基中的取代基包括卤原子，低级烷基（此基团可进一步含有单或双 C₁，烷氧基），羟基，低级烷氧基或三氟甲基。

链烯基包括含 3 到 6 个碳原子的链烯基，象丙烯基，丁烯基或丁二烯基。

杂环基包括 2 - 吡啶基，3 - 吡啶基，4 - 吡啶基，2 - 嘧啶基，2 - 噻唑基，2 - 噻唑啉基 - 2 或 2 - 噻唑烷基 (2-thiazolidinyl)，这些基团中任何一个可用上面苯基或苯氧基的取代基来取代或不取代。

环氨基包括含氮原子或氧原子的 5 或 6 员环氨基，象嘧啶子基，吡咯烷基，吗啉代，哌嗪基或 2 - 甲基哌啶基。另外，环氧基可由下列基团取代：含 1 到 4 个碳原子的烷基（象甲基或乙基），苯基 - C₁，烷基（象苄基），含 2 到 6 个碳原子的烷酰基（象乙酰基或丙酰基）。

酰基包括含 2 到 6 个碳原子的烷酰基，象乙酰基，丙酰基，丁酰

基或异丁酰基，苯甲酰基或三氟甲基羰基。

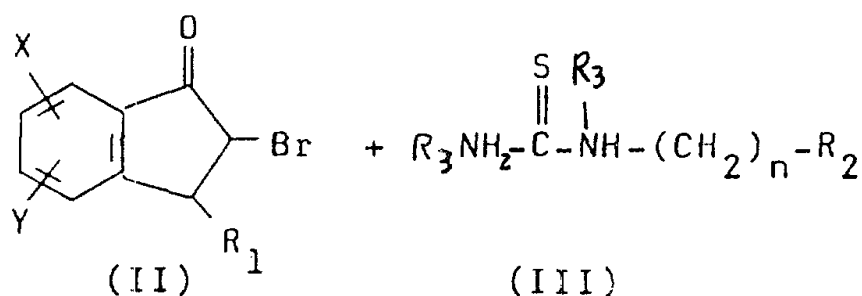
可供作药用的酸加成的盐，含有等量或2倍量的酸。适宜的酸有：无机酸，象盐酸，硫酸，硝酸或磷酸；有机酸象马来酸，富马酸，草酸，琥珀酸，丙二酸，乳酸或柠檬酸。

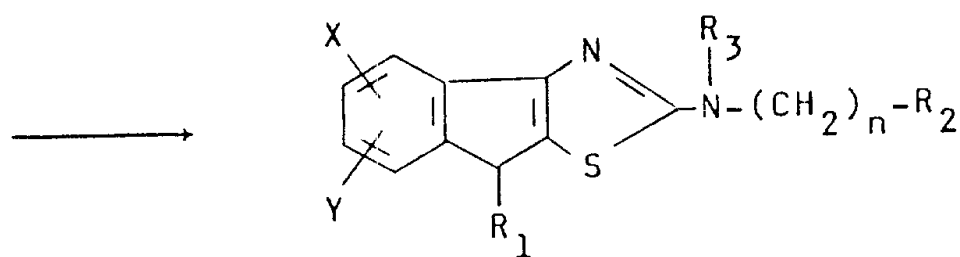
如果把前面提到的式(I a)或(I b)代表的化合物或它们的酸加成的盐来用作药物，则它们本身或用已知赋形剂做成的片剂，粉剂，胶囊剂或栓剂无论是口服还是非口服给药都可以是稳定的，做成注射液也一样稳定。适合的剂量是根据病人的症状，年龄、性别等等来决定。如果口服剂量是用来治疗胃溃疡，十二指肠溃疡或急性或慢性胃炎，那么一次服用前面提到的式(I a)或(I b)代表的化合物或它们的酸加成的盐的剂量为1-200毫克/公斤，一天服一次或三次。

本发明化合物的制备方法，将在后面介绍。根据下面所介绍的具体实例可获得好的产率的本发明化合物，但本发明不局限于它们。

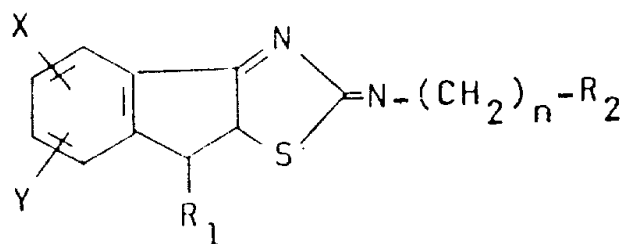
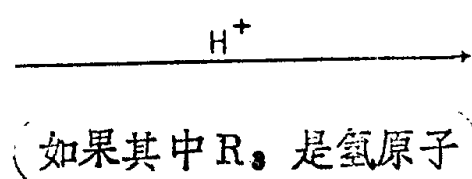
由下面式子代表的起始物或粗品原料可通过已知方法容易地加以合成，这些制法在下列文献中介绍：美国化学会志71，1092(1949)，美国化学会志75，640，(1953)，应用化学杂志315，144，(1973)，苏联化学综述42(7)，587(1973)，化学会志，2740(1958)等等。

制备方法1





(Ia)

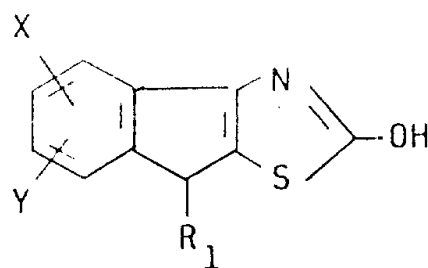


(Ib)

(其中 X , Y , n , R_1 , R_2 和 R_3 分别如前定义)

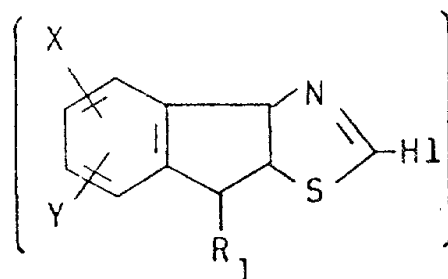
根据上面的说明, 由式 (I) 代表的化合物和由式 II 代表的化合物在 20 至 120°C , 在下列任一有机溶剂中, 甲醇, 乙醇, 丙酮或二甲基甲酰胺, 反应 1 至 24 小时, 由此得到由式 (Ia) 代表的化合物。另外, 由式 (Ia) 代表且 R_3 是氢原子的化合物用酸水溶液处理, 以获得它的互变异构体, 即为由式 (Ib) 代表的化合物。

制备方法 2

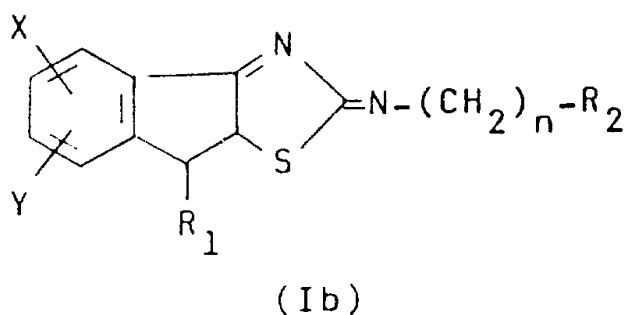
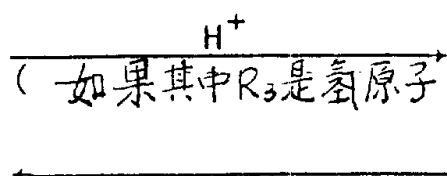
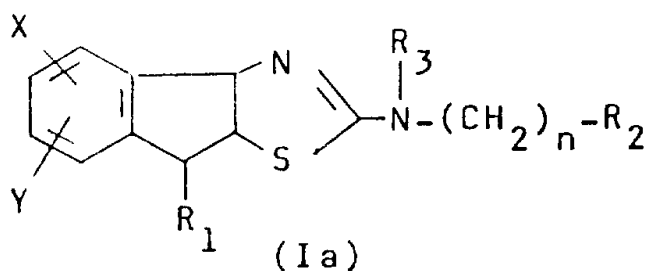
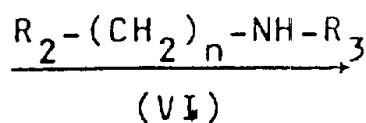


(IV)

卤代



(V)



((其中X, Y, n, R₁, R₂和R₃分别如上定义; H L指卤原子)

首先,由式(IV)代表的化合物与卤代试剂反应进行卤代,卤代试剂为亚硫酸氯,三氯氧磷,反应在无溶剂或非质子传递溶剂(象苯或甲苯)中于0至120℃下进行1至5小时。然后获得的卤代化合物和由式(VI)代表的胺反应,反应在无溶剂或有机溶剂(象甲盐,乙醇或二甲基甲酰胺)存在下在20至100℃反应1至5小时,由此获得由式(Ia)代表的化合物。另外,根据制备方法1可获得R₃是氢原子的化合物(Ia)的互变异构体。

实施例

下面介绍的是本发明的实施例,但本发明并不限于它们。

实施例1

3.5克2-溴-5-氟-1-茚满酮和3.1克N-(3-吗啉代丙基)硫脲加到40毫升乙醇中。混合物回流10分钟，在室温搅拌24小时析出结晶，过滤收集此结晶。这样获得的结晶用乙醇洗涤，然后干燥，然后再与40毫升5%NaOH水溶液混合，得到的溶液用乙酸乙酯提取，然后用水洗涤，干燥，减压蒸馏，然后用乙酸乙酯-异丙醚重结晶得3.9克2-(3-吗啉代丙基)氨基-6-氟-8H-茚并[1,2-d]噻唑。由此获得化合物熔点113-115℃及其分析结果。

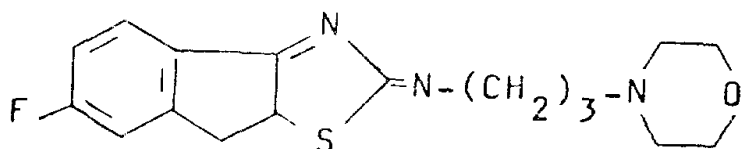
分析结果：C₁₇ H₂₀ N₃ O F S

理论值：C, 61.24 H, 6.04 N, 12.60

实验值：C, 61.00 H, 6.04 N, 12.47

实施例2

3.0克2-(3-吗啉代丙基)氨基-6-氟-8H-茚并[1,2-d]噻唑溶在50毫升0.1N盐酸中，室温保持三天，然后用5%KOH水溶液使其成弱碱性，用氯仿提取，水洗涤，干燥，减压蒸馏蒸除溶剂，最后用硅胶柱层析分离、纯制，展开剂为氯仿：甲醇：氨水(10:1:0.1)，由此获得具有下式的互变异构体1.0克。



这样得到的化合物也显示有下面的特征。

红外吸收光谱〔KBr压片法， cm^{-1} 〕

3270, 1600, 1485, 1250, 1115,
1065, 860, 755

核磁共振谱(DMSO-d₆， δ 值，ppm)

1.59 (q, 2H), 2.24 (t, 4H), 2.28
(t, 2H), 2.83和3.50 (dd, 2H), 3.13
(t, 2H), 3.54 (t, 4H), 4.15 (dd, 1H),
6.98 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H) 7.35
(dd, 1H)

实施例3到129

由式(Ia)代表的化合物(实施例3到122)按实施例1同样的方法制备。化合物中的取代基和化合物熔点见表1和2。

由式(Ib)代表的化合物(实施例123到129)按实施例2的同样方法制备。化合物中的取代基和红外光谱结果见表3。

表 1

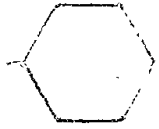
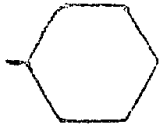
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
3	H	0	H	-CH ₃	H	188 -189
4	5-Cl	0	H	-CH ₃	H	225-227
5	6-Cl	0	H	-CH ₃	H	250 (分解)
6	7-Cl	0	H	-CH ₃	H	226-227
7	H	1	H	-CH(CH ₃) ₂	H	135-136
8	5-Cl	1	H	-CH(CH ₃) ₂	H	172-173
9	6-Cl	1	H	-CH(CH ₃) ₂	H	178-179
10	7-Cl	1	H	-CH(CH ₃) ₂	H	141-143
11	5-F	1	H	-CH(CH ₃) ₂	H	150-151
12	H	0	H		H	114-115
13	5-Cl	0	H		H	160-161
14	6-Cl	0	H		H	140-141
15	7-Cl	0	H		H	220-222
16	5-F	0	H		H	181-182
17	H	0	H		-CH ₃	230 (分解)

表 1 (续)

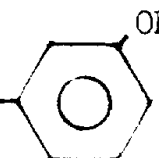
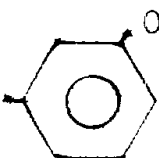
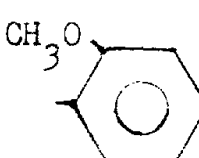
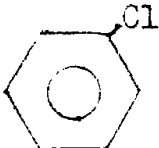
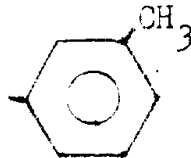
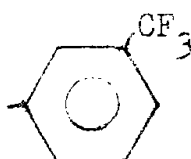
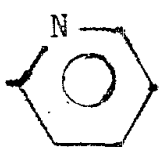
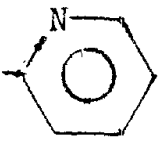
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
18	5-Cl	0	H		H	209-210
19	7-Cl	0	H		H	245-247
20	7-Cl	0	H		H	160-162
21	7-Cl	0	H		H	178-179
22	7-Cl	0	H		H	178-179
23	5-Cl	0	H		H	188-189
24	5-Cl	0	H		H	174-175
25	H	0	H		H	240-241
26	5-Cl	0	H		H	267 (分解)
27	6-Cl	0	H		H	270 (分解)

表 1 (续)

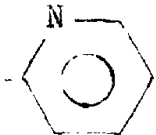
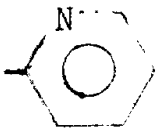
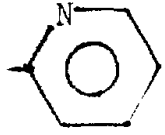
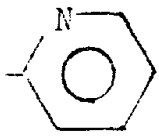
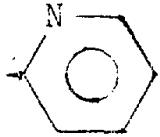
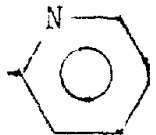
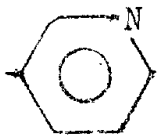
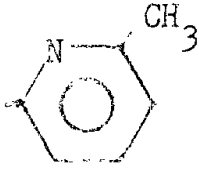
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
28	7-Cl	0	H		H	270 (分解)
29	5-F	0	H		H	261-264
30	7-F	0	H		H	265-269
31	5-CH ₃	0	H		H	224-226
32	5-CH(CH ₃) ₂	0	H		H	238-240
33	H	0	-CH ₃		H	207-209
34	7-Cl	0	H		H	270 (分解)
35	5-F	0	H		H	278 (分解)
36	7-F	0	H		H	266 (分解)
37	7-Cl	0	H		H	278 (分解)

表 1 (续)

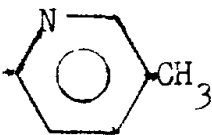
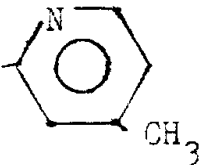
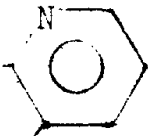
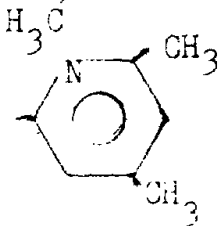
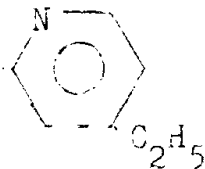
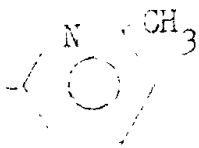
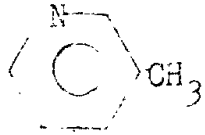
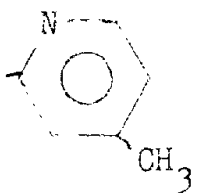
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
38	7-Cl	0	H		H	280 (分解)
39	7-Cl	0	H		H	256-260
40	7-Cl	0	H		H	194-197
41	7-Cl	0	H		H	270 (分解)
42	7-Cl	0	H		H	227-230
43	7-F	0	H		H	250-254
44	7-F	0	H		H	263-266
45	7-F	0	H		H	257-261

表 1 (续)

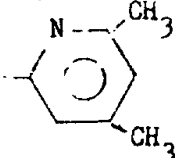
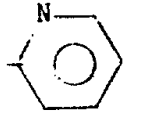
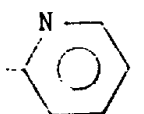
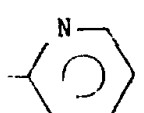
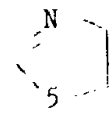
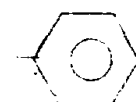
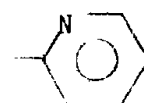
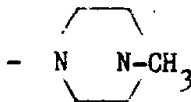
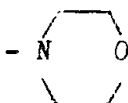
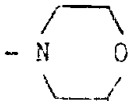
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
46	7-F	0	H		H	270 (分解)
47	7-Cl	1	H		H	125-127
48	7-Cl	2	H		H	190-194
49	7-Cl	2	H		-COCH ₃	168-169
50	7-Cl	0	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	178-180
51	5-Cl	0	H		H	290 (分解)
52	6-F	2	H		H	154-156
53	6-F	2	H		-COCH ₃	153-154
54	7-Cl	1	H		-COCH ₃	180-181
55	H	3	H	-O-CH(CH ₃) ₂	H	108-111
56	7-Cl	0	H		H	178-180
57	H	2	H		H	112-114
58	H	2	H		-COCH ₃	173-175

表 1 (续)

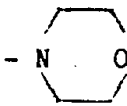
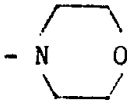
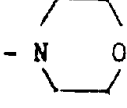
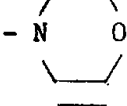
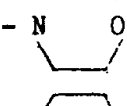
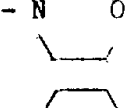
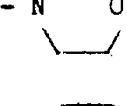
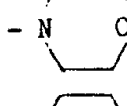
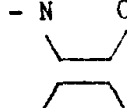
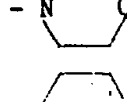
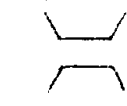
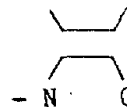
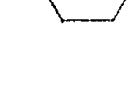
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
59	5-Cl	2	H		H	159-161
60	7-Cl	2	H		H	153-155
61	H	3	H		H	104-106
62	H	3	H		-COCH ₃	126-128
63	5-Cl	3	H		H	127-128
64	6-Cl	3	H		H	106-108
65	6-Cl	3	H		-COCH ₃	138-140
66	7-Cl	3	H		H	103-104
67	7-Cl	3	H		-COCH ₃	180-182
68	5,7-diCl	3	H		H	113-114
69	5-F	3	H		H	104-106
70	6-F	3	H		-COCH ₃	144-146
71	7-F	3	H		H	123-125

表 1 (续)

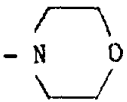
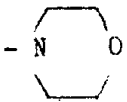
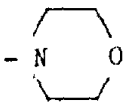
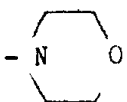
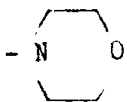
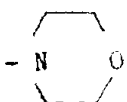
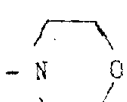
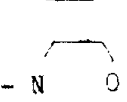
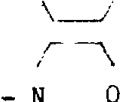
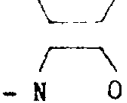
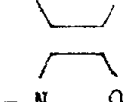
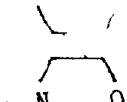
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
72	5-CH ₃	3	H		H	125-127
73	7-CH ₃	3	H		H	120-122
74	5-CH(CH ₃) ₂	3	H		H	141-143
75	5-CH(CH ₃) ₂	3	H		-COCH ₃	155-157
76	5-CH(CH ₃) ₂	3	H		-COCH ₃	85-87
77	5-OCH ₃	3	H		H	油状
78	6-OCH ₃	3	H		H	油状
79	5,6-di-OCH ₃	3	H		H	油状
80	H	3	-CH ₃		H	油状
81	H	3	-CH ₃		-COCH ₃	83-85
82	6-Cl	3	-CH ₃		H	油状
83	7-Cl	3	-CH ₃		H	油状
84	7-F	3	-CH ₃		H	油状
85	5,7-diCl	3	-CH ₃		H	油状

表 1 (续)

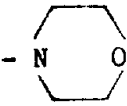
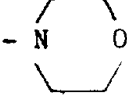
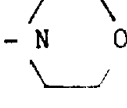
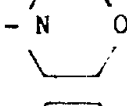
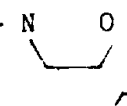
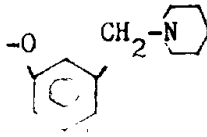
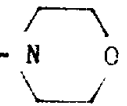
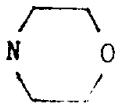
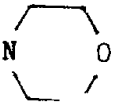
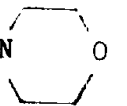
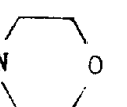
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
86	H	3	-C ₂ H ₅		H	油状
87	H	3	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	油状
88	H	3	-CH(CH ₃) ₂		H	油状
89	H	3	-(CH ₂) ₄ CH ₃		H	油状
90	H	3			H	油状
91	H	3	H		H	111-113
92	H	4	H		H	120-122
93	H	4	H		-COCH ₃	79-81
94	5-Cl	4	H		H	149-151
95	7-Cl	4	H		H	126-127
96	H	4	-CH ₃		H	油状
97	7-Cl	4	-CH ₃		H	油状

表 1 (续)

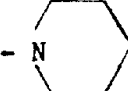
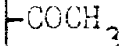
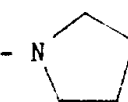
实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	熔点 (°C)
98	H	2	H		H	116-118
99	H	3	H		H	97-99
100	H	3	H		H	93-94
101	H	3	H			101-103
102	H	2	H		H	150-153

表 2

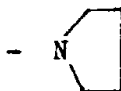
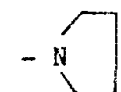
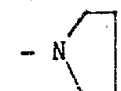
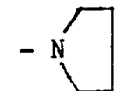
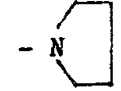
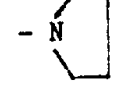
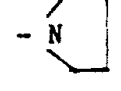
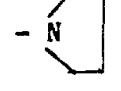
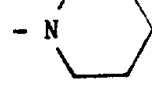
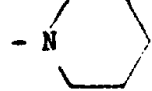
实例 施号	X, Y	R ₁	$\overset{R_3}{-N-(CH_2)_n-R_2}$	熔点 (°C)
103	H	H		113-114
104	5-Cl	H		167-168
105	6-Cl	H		150-151
106	7-Cl	H		156-157
107	5-F	H		123-124
108	5,7-diCl	H		167-168
109	5-OCH ₃	H		112-114
110	6-OCH ₃	H		134-135
111	5,6-di-OCH ₃	H		143-144
112	H	H		74-75
113	5-Cl	H		112-113
114	6-Cl	H		91-93

表 2 (续)

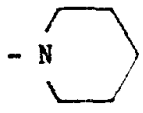
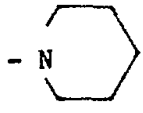
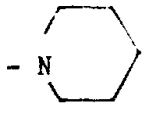
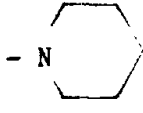
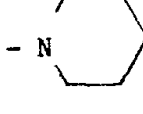
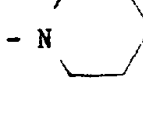
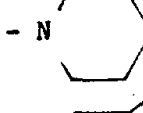
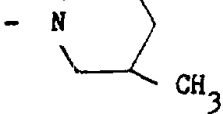
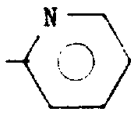
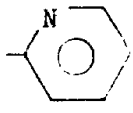
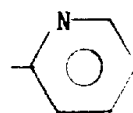
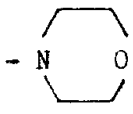
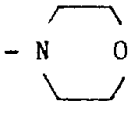
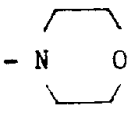
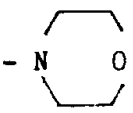
实施例号	X, Y	R ₁	$\overset{R_3}{-N-(CH_2)_n-R_2}$	熔点 (°C)
115	7-Cl	H		128-129
116	5-F	H		98-99
117	5,7-diCl	H		141-142
118	5-OCH ₃	H		96-97
119	6-OCH ₃	H		82-83
120	5,6-di-OCH ₃	H		133-134
121	5-Cl	H		119-120
122	7-Cl	H		151-153

表 3

实施 例号	X, Y	n	R ₁	R ₂	红外吸收光谱 (KBr 法, cm ⁻¹)
123	7-Cl	1	H		3180, 1605, 1440 1275, 1125, 1075
124	7-Cl	1	-CH ₃		3180, 1605, 1435 1245, 1130, 750
125	7-Cl	2	H		3220, 1600, 1430 1250, 1120, 1090
126	5-CH(CH ₃) ₂	3	H		3150, 1610, 1490 1270, 1230, 1120
127	6-Cl	3	H		3280, 1610, 1220 1115, 1070, 860
128	7-Cl	2	H		3400, 1610, 1450 1115, 1065, 860
129	H	4	H		3180, 1610, 1450 1250, 1115, 790

药 理 实 验

实验的每组含9到10只Wistar法损伤的雄性大鼠，每只重约200克，且在实验前禁食和禁水24小时。本发明的每一实验化合物按50毫克/公斤剂量给药，对照药“Neuer”（商品名：Daiichi制药有限公司生产，有效成份：Centraxate）按300毫克/公斤剂量给药。口服给第一组的每只大鼠一各实验化合物，而第二组每只大鼠口服对照药物，1小时后再给各组大鼠口服1毫升纯乙醇。1小时后，每只鼠通过放血处死，然后滴出它的胃，并用10毫升70%乙醇固定30分钟。给第三组每只大鼠服用0.5%黄蓍胶。用肉眼测量溃疡长度，将各实验组大鼠与第三组大鼠比较后测定它们的各自溃疡抑制率。

将实验化合物和对照药分别悬浮或溶解在0.5%黄蓍胶盐水中供实验用。表4给出的是与对照相比较后的各实验化合物和对照药物的溃疡抑制率。

$$\text{溃疡抑制率} = \frac{\text{第三组的溃疡指数} - \text{第一或第二组的溃疡指数}}{\text{第三组（对照组）溃疡指数}} \times 100\%$$

表 4

实验化合物	溃疡抑制率（%）
例1的最后化合物	89.0
例1的最后化合物（二盐酸盐）	94.1
例1的最后化合物（马来酸盐）	89.5

例 2 的最后化合物	9 3. 5
例 7 的最后化合物	7 9. 0
例 5 9 的最后化合物	8 5. 0
例 6 1 的最后化合物	9 0. 0
例 7 4 的最后化合物	9 3. 6
例 7 4 的最后化合物 (二盐酸盐)	9 5. 3
例 7 5 的最后化合物	9 1. 9
例 8 3 的最后化合物 (二盐酸盐)	8 5. 9
例 9 2 的最后化合物	8 3. 4
对照药 (Neuer)	8 1. 5

急性毒性实验

试验的每一组含五只 Wistar 法损伤的雄性大鼠，每只重约 150 克。将每个实验化合物悬浮到生理盐水后，将悬浮液口服或腹腔注射给药于每只实验大鼠。给药后的大鼠观察 8 天，发现当口服给药时，每个实验化合物的致死量 (LD₅₀) 至少是 1000 毫克/公斤，当腹腔给药时，LD₅₀ 至少是 300 毫克/公斤。

从前面的药理急性毒性试验结果可看出：本发明的化合物 (Ia) 和 (Ib) 及它们的酸加成的盐是安全的，并有显著的抗溃疡效果而且没有副作用。因此，当它们用于溃疡的治疗，预防和防止复发时，它们显示出较好的效果。

(续上页)

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说明书	5	2	H^+ → (如果 其中 R_3 是 氢原子)	H^+ → (如果其中 R_3 是氢原子) ←