



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92113837.7

[51] Int.Cl⁵

C07D215/48

[43] 公开日 1993 年 7 月 21 日

[22] 申请日 92.12.19

[30] 优先权

[32] 91.12.20 [33] HU [31] 4068/91

[71] 申请人 格德昂·理查德化学工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 T·福多 J·费希尔 L·多贝
E·马万尤斯 K·索克 I·巴洛
F·特瑞斯乔尔 E·彭恩依
K·加斯帕 E·依泽尔 J·马图茨
K·萨依 L·索波尼
G·哈齐斯

[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 唐伟杰

C07D311/24 C07D335/06
C07D323/62 C07D317/44
A61K 31/47 A61K 31/35
A61K 31/38 A61K 31/19

说明书页数: 28

附图页数:

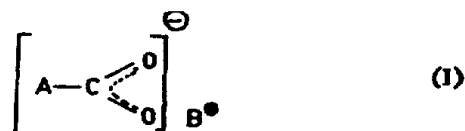
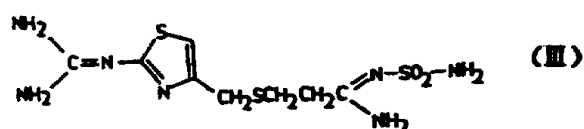
[54] 发明名称 胃酸分泌抑制及胃细胞保护性药物组合物, 新的法莫替丁(famotidine)盐及其制备方法

[57] 摘要

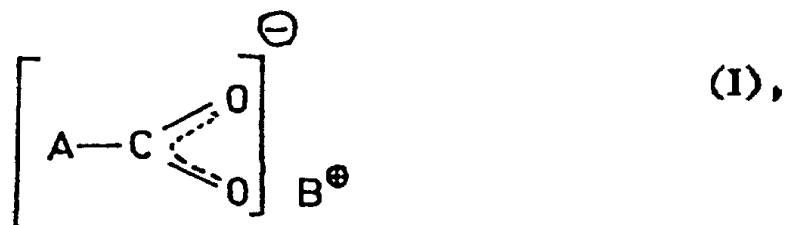
本发明涉及新的胃酸分泌抑制及胃细胞保护性药物组合物, 它包括式(II)化合物, A—COOH(II)与式(III)化合物, 或式(I)新化合物的重量比为 10:1 至 1:10 的混合作为活性成分。

本发明进一步涉及式(I)的新化合物, 其中 A 和 B⁺如说明书中定义, 及这些新化合物的制备方法。

本发明的式(I)化合物及组合物用于治疗和/或预防哺乳动物食管, 胃及十二指肠的炎症及溃疡性疾病。

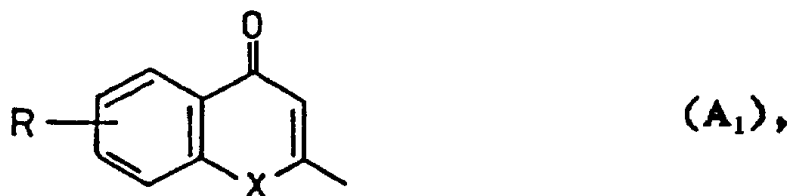


1、下式的新化合物



其中

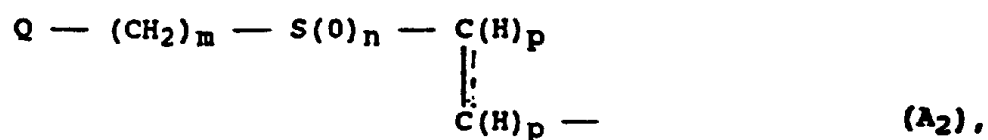
A 代表下式基团



其中 R 代表氢原子或羟基，C₁₋₄烷基或烷氧基，

X 代表氧或硫或 NH 基，或

A 代表下式基团



其中

Q 代表氢原子或苯基或取代的苯基，

m 是 0 或 1，

n 是 0, 1 或 2，

当虚线代表化学键时 P 是 1，或当虚线不代表化学键时 P 是 2；或

A 代表下式基团

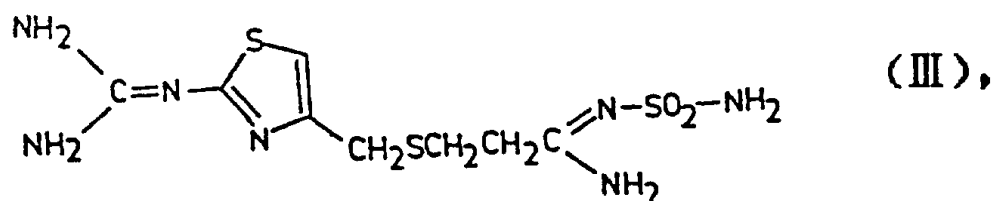


其中

R¹ 代表甲基，苯基，取代苯基，C₁₋₄烷基，

C₁₋₄烷氧基或四氢茱基，

B⁺代表下式化合物的质子化形式



2、选自下式化合物的一种化合物

1、4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸法莫替丁盐，

4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸法莫替丁盐，

4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸法莫替丁盐，

3-(4-氯苯基磺)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐，

3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐，

3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐，

3-苯基磺酰基-2(Z)-丙烯酸法莫替丁盐，

3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐，

3-甲基磺酰基-2 (E)-丙烯酸法莫替丁盐,

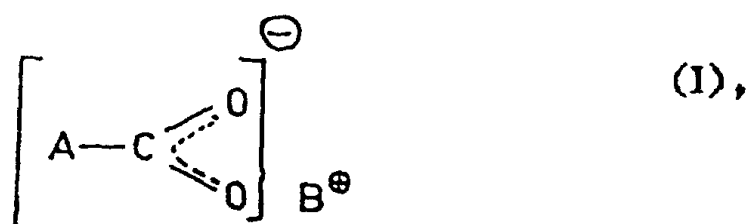
3-苯基磺酰基丙酸法莫替丁盐,

4-氧-4-(5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基)-2 (E)-丁烯酸法莫替丁盐,

4-氧-4-苯基-2 (E)-丁烯酸法莫替丁盐以及

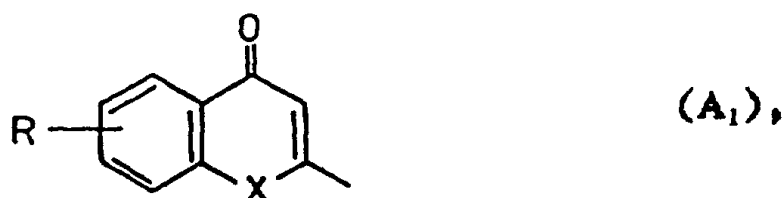
4-氧-2-戊烯酸法莫替丁盐。

3、一种制备下式新化合物的方法



其中

A 代表下式基团

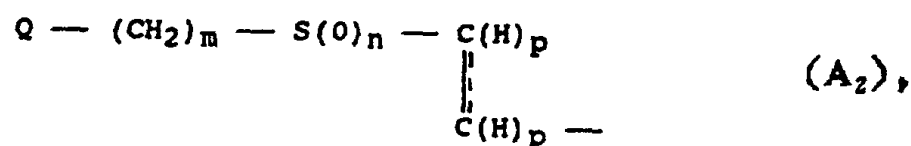


其中

R 代表氢原子或羟基, C_1 - C_4 烷基或烷氧基;

X 代表氧或硫或 NH 基; 或

A 代表下式基团



其中

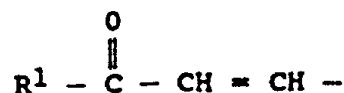
Q 代表氢原子或苯基或取代的苯基，

m 是 0 或 1，

n 是 0, 1 或 2；

当虚线代表化学键时 P 是 1，或当虚线不代表化学键时 P 是 2；或

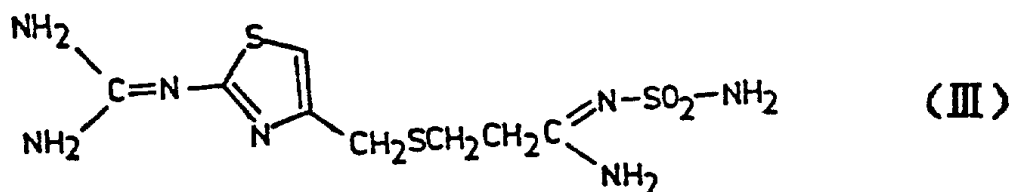
A 代表下式基团



其中

R¹ 代表甲基，苯基，取代的苯基，C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基或四氢萘基，

B⁺ 代表下式化合物的质子化形式



该方法包括将下式化合物



(其中 A 如上定义) 与式 (III) 化合物进行反应。

4、一种具有胃酸分泌抑制及胃细胞保护作用的药物组合
物，它包括治疗有效量的

式 (II) 化合物 (其中 A 如权利要求 1 所定义) 与式

(III) 化合物重量比为 10 : 1 至 1 : 10 的混合物；或

式 (I) 的新化合物 (其中 A 和 B 如权利要求 1 所定义)，
作为活性成份。

5、按照权利要求 4 的药物组合物，它包括治疗有效量的 1，4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸或 4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸或 4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸或 3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸或 3-苯基硫酰基-2(E)-丙烯酸或 3-(4-氟苯基硫酰基)-2(E)-丙烯酸或 3-苄基硫酰基-2(Z)-丙烯酸或 3-苄基硫酰基-2(E)-丙烯酸或 3-甲基硫酰基-2(E)-丙烯酸或 3-苯基硫酰基-丙酸或 4-氧-4-(5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸或 4-氧-2-戊烯酸分别与法莫替丁的重量比为 10 : 1 至 1 : 10 混合物作为活性成份。

6、按照权利要求 4 的药物组合物，它包括分别以治疗有效量的 1，4-二氢-4-氧喹啉-羧酸法莫替丁盐或 4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸法莫替丁盐或 3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐或 3-苯基硫酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐或 3-(4-氟苯基硫酰基)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐或 3-苄基硫酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐或 3-甲基硫酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐或 3-苯基硫酰基-丙酸法莫替丁盐或 4-氧-4-(5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐或 4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐或 4-氧-2-戊烯酸法莫替丁盐作为活性成份。

7、治疗和/或预防哺乳动物，包括人体的食管，胃和十二指肠的炎症及溃疡性疾病的方法，其特征在于给待治疗的哺乳

动物施用治疗有效量的式 (I) 新化合物 (其中 A 和 B⁺ 如权利要求 1 所定义) 或式 (II) 化合物 (其中 A 如权利要求 1 所定义) 与式 (III) 化合物重量比为 10 : 1 至 1 : 10 的混合物本身或药物组合物形式。

胃酸分泌抑制及胃细胞保护性药物组合物，
新的法莫替丁 (famotidine) 盐及其制备方法

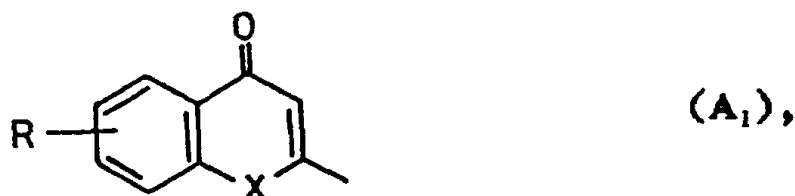
本发明涉及新的胃酸分泌抑制及胃细胞保护性药物组合物，作为活性成份它包括：

i) 下式化合物



其中

A 代表下式基团

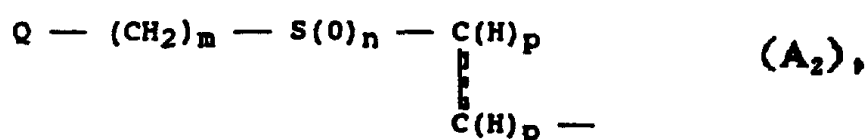


其中

R 代表氢原子或羟基， C_1 - C_4 烷基或烷氧基，

X 代表氧或硫或 NH 基团；或

A 代表下式基团



A4858—67 MR

其中

Q 代表氢原子或苯基或取代的苯基，

m 是 0 或 1;

n 是 0, 1 或 2;

当虚线代表化学键时 P 是 1, 或当虚线不代表化学键时 P 是 2; 或

A 代表下式基团

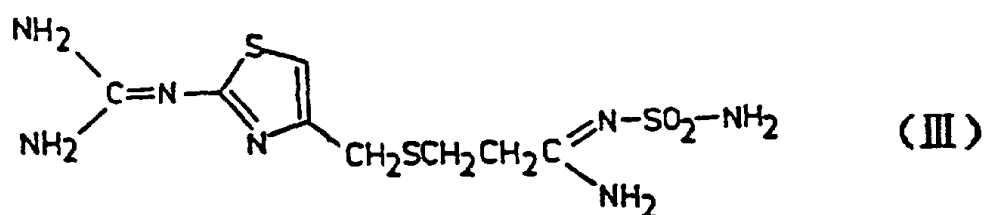


其中

R¹ 代表甲基, 苯基, 取代苯基, C₁₋₄烷基,

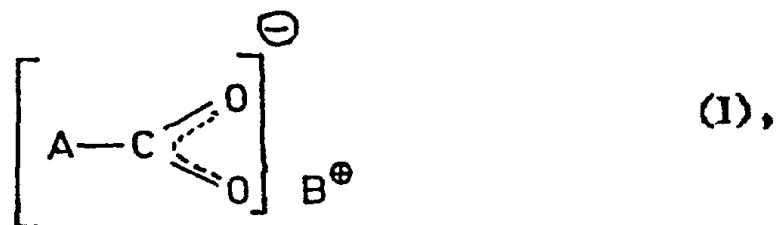
C₁₋₄烷基氧基或四氢萘基,

与下式化合物



重量比为 10 : 1 到 1 : 10 的混合物, 或

(ii) 下式的新化合物



其中

A 代表式 (A₁) 基, 其中 R 和 X 如上定义; 或

A 代表式 (A₂) 基, 其中 Q, m, n 和 p 如上定义; 或

A 代表式 (A₃) 基, 其中 R¹ 如上定义; 并且

B⁺ 代表式 (III) 化合物的质子化形式。

式 (I) 的下列新化合物可以作为优选的活性成份 [其中法莫替丁是式 (III) 化合物的商品名, 化学上为 N-氨基磺酰基-3-(2-胍基噻唑-4-基甲基硫) 丙脒]:

1, 4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸法莫替丁盐,

4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸法莫替丁盐,

4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸法莫替丁盐,

3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-苯基磺酰基-2(Z)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-甲基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐,

3-苯基磺酰基丙酸法莫替丁盐,

4-氧-4-(5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐,

4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐及

4-氧-2-戊烯酸法替丁盐。

除了上面所列的那些, 本发明组合物可以含有下列化合物分别与法莫替丁的重量比为 10:1 至 1:10 的混合物作为活性成分: 1, 4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸或 4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸或 4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸或 3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸或 3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸或 3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙烯

酸或 3-苯基磺酰基-2 (Z) -丙烯酸或 3-苄基磺酰基-2 (E) -丙烯酸或 3-甲基磺酰基-2 (E) -丙烯酸或 3-苯基磺酰基丙烯酸或 4-氧-4- (5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基) -2 (E) -丁烯酸或 4-氧-2-戊烯酸。

本发明的药物组合物可以用已知方法制备，如通过

a) 将式 (II) 化合物 (其中 A 如上定义) 与式 (III) 化合物以重量比为 10 : 1 到 1 : 10 的比率一起混合并向所得的混合物中加入已知添加剂和载体；或

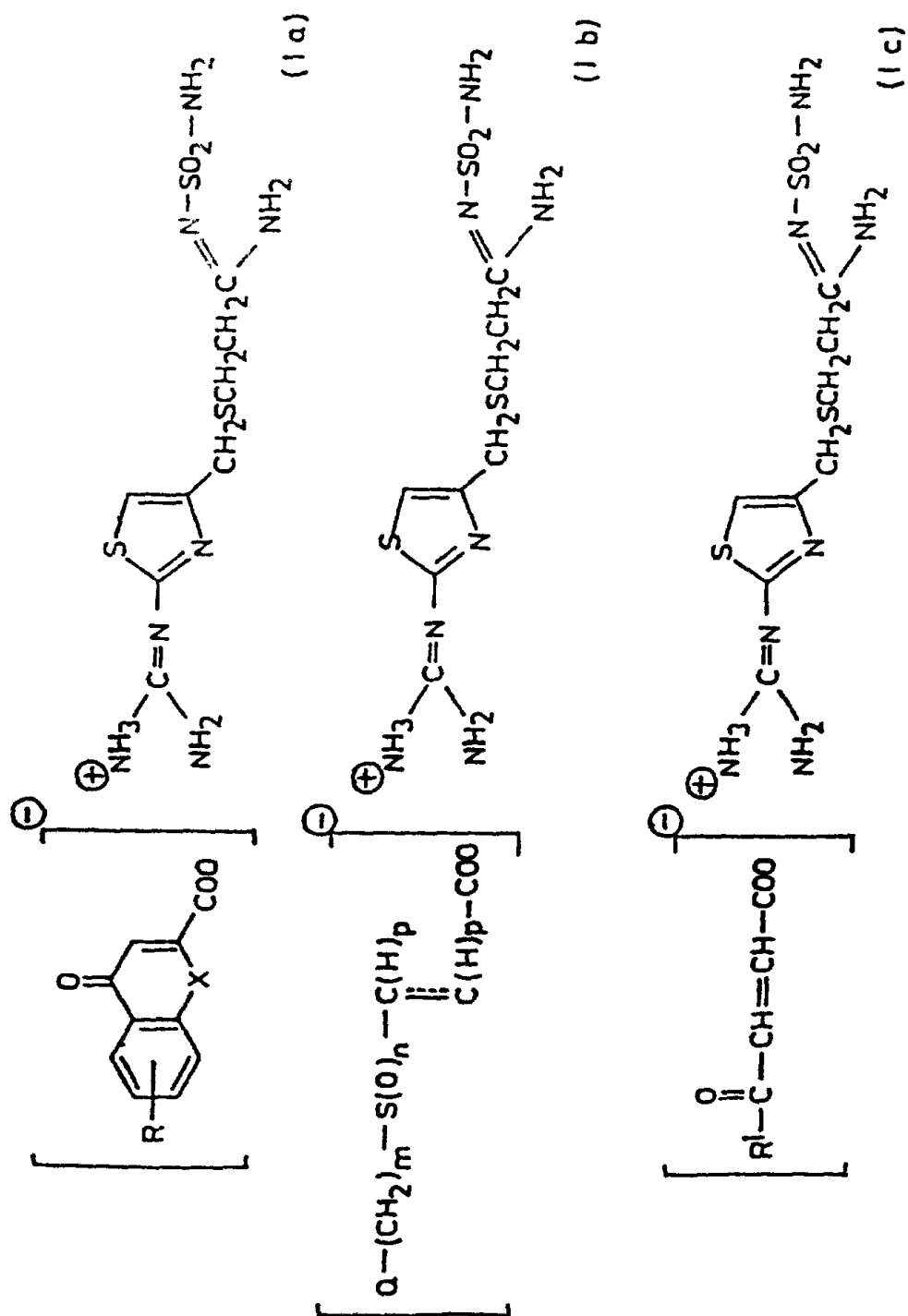
b) 将式 (I) 化合物 (其中 A 和 B 如上定义) 与已知的添加剂和载体一起混合。

按照本发明的进一步的方面，它还提供了制备式 (I) 新化合物的方法，在式 (I) 化合物中 A 分别代表式 (A_1), (A_2) 或 (A_3) 基，取代基的含义与上面定义的相同，且 B^+ 代表式 (III) 化合物的质子化形式，该方法包括将式 (II) 化合物 (其中 A 如上定义) 与式 (III) 化合物进行反应。

最后，本发明涉及治疗或/和预防哺乳动物，包括人体的食管，胃和十二指肠的炎症和溃疡性疾病。该方法包括给待治疗的患者或哺乳动物施用 (a) 治疗有效量的一种或多种式 (I) 化合物，其中取代基 (符号) 如上定义，或 (b) 治疗有效量的式 (II) 化合物 (其中取代基如上定义) 与式 (III) 化合物以重量比为 10 : 1 至 1 : 10 的混合物本身或以本发明药物组合物的形式。

落于本发明的新的式 (I) 化合物的范围之内的式 (Ia), (Ib) 及 (Ic) 的法莫替丁盐是新的物质，它除了具有胃酸分泌抑制作用以外还具有显著的胃细胞保护效应。因此，它们不仅用于治疗还可以用于预防这些疾病。这两种效应不仅仅从构成

该盐的两个组份效应的总和表现出来，同时也观察到物质的协同作用。



或



的起始化合物分别与式(III)的法莫替丁碱进行反应来完成。法莫替丁碱可以按照如比利时专利说明书 905, 409 号来制备。参与物质化学计量比的成份可以在惰性有机溶剂或惰性有机溶剂与水的混合物中进行反应, 并且如果需要盐的形成可以通过温和和加热来完成。

合适的有机溶剂有如甲醇, 乙醇或乙酸乙酯。盐形成后(它可以任意地由反应混合物变得澄清来显示)将产品用几种已知的方法来分离, 例如:

a) 通过冷却促进结晶;

b) 通过蒸发溶剂然后加入惰性有机溶剂以促进结晶产品的沉淀; 或

c) 当产品是极微溶时通过将产品直接从反应混合物中过滤出来。

已经证明甲醇, 乙醇, 乙酸乙酯, 二乙醚和乙腈是产品结晶较优选的惰性有机溶剂。

式(II a)的起始物质, 4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸和 4-羟基喹啉-2-羧酸是商品化的。4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸可以用 J. Schmutz 等人的方法 [Helv. chim. Acta 34, 769 (1951)] 来制备。

式(II b)的起始物质可以按照如下列参考文献加以制备: L. N. Ower 等人: J. Chem. Soc., 3109 (1949); 已公布的日本专

利说明书 47—17836 (1969), 或匈牙利专利申请 3572/89 号。

式 (II c) 的起始物质的制备可以用 R. Scheffold 的方法 [Helv. chim. Acta 50, 798 (1967)] 或 O. Grummitt 等人的方法 [Org. Synth. Coll. Vol. 3, 109 (1955)] 来完成。

本发明的组合物和新化合物都进行了详细的药学研究。混合物和新的化合物在 Shay 试验 [Gastroenterology 5, 43 (1945)] 中及在 Robert 试验 [Gastroenterology 77, 761 (1979)] 中分别显示了胃酸分泌抑制作用和显著的细胞保护效应。

为评价对由阿司匹林和紧张引起的胃溃疡 [Rainsford: Agents and Actions 5, 553 (1975)] 及对消炎痛引发胃溃疡的抑制作用还进行了另外的研究。按照后面的方法将预先饿了 24 小时的雌性 RG—Wistar 鼠口服受试化合物, 然后 30 分钟后口服 20mg/kg 消炎痛, 并测定 ED₅₀ 值。结果总结在下列表中。表中数值明确证明了本发明混合物及新盐的有价值的胃细胞保护及显著的胃酸分泌抑制效应。人体的大概剂量为 50 和 500mg 活性试剂/kg 体重。

表 1

法莫替丁，3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸及二者形成的盐（见实施例 5）的药理比较研究

	对 Shay 模型 中胃酸分泌的 抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀
法莫替丁	0.5	83
3-苯基磺酰基- 2(E)-丙烯酸	11	3
法莫替丁盐 (实施例 5)	1.0	5.4

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量（以 mg/kg 表示）。

表 2

法莫替丁，3—（4—氟苯基磺酰基）—2（E）—丙烯酸及二者形成的盐（见实施例 6）的药理比较研究

	对 Shay 模型 中胃酸分泌的 抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀
法莫替丁	0.5	83
3—（4—氟苯基磺酰基）—2（E）—丙烯酸	10	3.3
法莫替丁盐		
（实施例 6）	0.5	9.2

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量（以 mg/kg 表示）。

表 3

法莫替丁, 3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸及二者形成的盐 (见实施例 8) 的药理比较研究

	对 Shay 模型 中胃酸分泌的 抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀
法莫替丁	0.5	83
3-苄基磺酰基- 2(E)-丙烯酸	34	12
法莫替丁盐 (实施例 8)	0.5	5

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量 (以 mg/kg 表示)。

表 1 到 3 说明本发明法莫替丁盐能极好地抑制胃酸分泌 (口服 ED₅₀值为 0.5 到 1mg/kg) 并同时具有很强的胃细胞保护效果 (口服 ED₅₀值为 5 到 9.2mg/kg)。实施例 8 化合物的胃细胞保护效果比单独作用法莫替丁和相应的丙烯酸成份效果更好。

表 4

法莫替丁，4-氧-4-(5, 6, 7, 8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸及二者形成的盐（见实施例 11）的药理比较研究

	对 Shay 模 型中胃酸分 泌的抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀	紧张 模型 ED ₅₀	消炎痛 诱发胃溃 疡模型 ED ₅₀	MIC ^{xx} μg/ml
法莫替丁	0.5	83	20(38%)*	0.3	无活性
4-氧-4-(4,6, 7,8-四氢-2-萘 基)-2(E)-丁烯 酸	43	0.3	50(25%)*	50(61%)*	62-125
法莫替丁盐 (实施例 11)	1.5	2.7	5		

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量（以 mg/kg 表示）。

××=体外测定的对幽门螺旋菌（*Helicobacter pylori*）的杀菌效果

MIC 是最小抑制浓度；

* =是指产生所给抑制百分率的化合物的剂量。

表 5

法莫替丁，4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸及二者形成的盐（见实施例 12）的药理比较研究

	对 Shay 模 型中胃酸分 泌的抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀	紧张 模型 ED ₅₀	消炎痛 诱发胃溃 疡模型 ED ₅₀	MIC ^{××} μg/ml
法莫替丁	0.5	83	20(38%)*		
4-氧-4-苯 基-2(E)- 丁烯酸	22	0.5	50(54%)*	25**	31-125
法莫替丁盐 (实施例 12)	1.2	1.5	5	0.3	

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量（以 mg/kg 表示）。

××—体外测定的对幽门螺旋菌的杀菌效果；

MIC 是指最小抑制浓度；

* 是指能产生所给抑制百分率的化合物的剂量；

** 是指使胃溃疡恶化的组合物的剂量。

表 6

法莫替丁，4-氧-2(E)-戊烯酸及二者形成的盐（见实施例 13）的药理比较研究

	对 Shay 模 型中胃酸分 泌的抑制作用 ED ₅₀	对酸性醇模 型中胃细胞 的保护效果 ED ₅₀	紧张 模型 ED ₅₀	消炎痛 诱发胃溃 疡模型 ED ₅₀	MIC ^{xx} μg/ml
法莫替丁	0.5	83	20(38%)*	0.3	无活性
4-氧-2(E)- 戊烯酸	17	0.5	50(35%)*	25**	15—125
法莫替丁盐 (实施例 13)	0.7	2.2	2	0.1	125—500

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量（以 mg/kg 表示），

××体外测定的对幽门螺旋菌的杀菌效果；

MIC 是指最小抑制浓度；

* 是指产生所给抑制百分率的化合物剂量；

** 是指使胃溃疡恶化的组合物的剂量。

从表 4 到 6 可以看到本发明的盐保持了法莫替丁较好的胃酸分泌抑制效果并显示出优异的协同胃细胞保护作用。

表 7 (总结)
法莫替丁和几种法莫替丁盐的药理效力

化合物 名称或 实施例号	预防试验				对慢性溃疡 模型治愈 促进作用	对幽门螺 旋菌的抗 菌作用
	Shay 试验 ED ₅₀	胃细胞 保护 ED ₅₀	消炎痛 溃疡 ED ₅₀	紧张 溃疡 ED ₅₀		
法莫替丁	0.5	83	0.3	20(38%)*	5(59%)**	无活性
实施例 5	1.0	5.4	0.2	16	10(58%)**	无活性
实施例 8	0.5	5.0	0.1	23	10(57%)**	500—200×
实施例 11	1.5	2.7	0.4	5.0	10(44%)**	62—250×
实施例 12	1.2	1.5	0.3	5.0	10(56%)**	62—250×
实施例 13	0.7	2.5	0.1	2.0	10(63%)**	125—500×
实施例 1	1.2	21	0.1	50(24%)*	未试验	未试验

ED₅₀值是产生 50%抑制作用的口服剂量 (以 gm/kg 表示);

×是指 MIC 值 (以 mg/ml 表示), 即最小抑制浓度;

* 指抑制作用

** 指治愈百分率。

从表 7 可以看出, 在保持了法莫替丁较好的抗溃疡活性的同时, 式 (I) 的法莫替丁盐是极好的胃细胞保护物质, 其中的几个化合物也具有较好的抗菌效果。

表 8

受试物质	n (动物 数量)	剂量 mg/kg	胃 液			胃酸含量的 抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg P.O.)
			体积 ml/100g	酸含量 μmol/100g	与对照组比 较酸含量的 抑制作用(%)	
法莫替丁	5	0.25	3.9±0.3	310.5±28.5*	40.6	0.5
4-氧-2-戊烯酸	5	25	5.6±0.3	265.6±37.0	51.0	19.7
实施例 13 的法莫替丁盐	5	1.0	3.0±0.3	204.6±53.9*	59.1	0.7
混合物(重量比):法莫替 丁/4 氧-2-戊烯酸; 7:5:2.5 (实施例 14)	5	1.0	3.2±0.8*	176.1±41.6*	63.7	—
8:2 (实施例 15)	5	1.0	3.5±0.3*	188.8±47.1*	67.9	—
2:8 (实施例 17)	5	1.0	4.3±0.3	330.6±35.6*	43.8	—

* 与对照组比较 $P < 0.05$

从上面的数据可以看出，虽然与法莫替丁比较 4-氧-2-戊烯酸具有较弱的胃酸分泌抑制效应，但是实施例 13 的两种盐及含法莫替丁和 4-氧-2-戊烯酸的各种比例的混合物可以与法莫替丁几乎相同的程度抑制胃酸的分泌。

表 8(续)

受试物质	n (动物 数量)	剂量 mg/kg	胃 液			胃酸含量的 抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg P. O.)
			体积 ml/100g	酸含量 μmol/100g	与对照组比 较酸含量的 抑制作用(%)	
法莫替丁	5	0.25	3.9±0.3	310.5±28.5 *	40.6	0.5
4-氧-4-(5,6,7,8-四 氢-2-萘基)-2(E)- 丁烯酸	5	20.0	4.9±0.5	361.0±50.6	8.0	43.0
实施例 11 的法莫替丁盐	5	1.0	3.2±0.2	185.3±32.5 *	51.6	1.5
混合物(重量比): 法莫替丁/4-氧-4-(5, 6,7,8-四氢-2-萘基)- 2(E)-丁烯酸 6:4(实施例 16)	5	1.0	3.6±0.3	276.8±33.8 *	38.4	—
4-萘基-4-氧-2(E)- 丁烯酸	5	10.0	6.3±0.2 *	374.7±36.0 *	28.3	22.0
实施例 12 的法莫替丁盐	5	10.0	3.2±0.6 *	204.4±52.0 *	59.2	1.25
混合物(重量比): 法莫替丁/4-氧-4-萘 基-2(E)-丁烯酸 8.2:4.3(实施例 18)	4	1.25	2.7±0.5	107.0±38.4 *	75	—

* 与对照组比较 $P < 0.05$

表 8(续)

受试物质	n (动物 数量)	剂量 mg/kg	胃 液			胃酸含量的 抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg P.O.)
			体积 ml/100g	酸含量 μmol/100g	与对照组比 较酸含量的 抑制作用(%)	
法莫替丁	5	0.25	3.9±0.3	310.5±28.5*	40.6	0.5
3-苄基磺酰基-2(E)- 丙烯酸	5	25.0	4.9±0.6*	200.5±46.0	29.2	34.0
实施例 18 的法莫替丁盐	5	1.0	2.3±0.4*	145.0±39.5*	61.4	0.5
混合物(重量比): 法莫替丁/3-苄基磺酰基 -2(E)-丙烯酸 6:4(实施例 19)	5	1.0	2.8±0.5*	210.4±62.2	51.7	—
3-(4-氟苯基磺酰基)- 2(E)-丙烯酸	5	10.0	5.9±0.3	265.7±30.4*	48.3	10.0
实施例 6 的法莫替丁盐	5	0.5	3.0±0.6	261.7±59.0*	53.1	0.5
混合物(重量比): 法莫替丁/3-(4-氟苯基 磺酰基)-2(E)-丙烯酸 6:4(实施例 20)	5	0.5	3.6±0.5	273.5±52.7*	44.9	—

* 与对照组比较 $P < 0.05$

从上面的表明显看到，虽然与法莫替丁比较 3-苄基磺酰基-2 (E)-丙烯酸和 3-(4-氟苯基磺酰基)-2 (E)-丙烯酸都具有较弱的酸分泌抑制效应，但是实施例 8 和 6 的两种盐都可以与法莫替丁几乎相同的程度抑制胃酸的分泌。可以证明法莫替丁/3-苄基磺酰基-2 (E)-丙烯酸或法莫替丁/3-(4-氟苯基磺酰基)-2 (E)-丙烯酸的 6 : 4 混合物是强度相似的吸酸分泌抑制剂。

表 8(续)

受试物质	n (动物 数量)	剂量 mg/kg	胃 液			胃酸含量的 抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg P.O.)
			体积 ml/100g	酸含量 μmol/100g	与对照组比 较酸含量的 抑制作用(%)	
法莫替丁	5	0.25	3.9±0.3	310.5±28.5*	40.6	0.5
3-苯基磺酰基-2(E)- 丙烯酸	5	1.0	6.0±0.4	650.1±74.0	7.8	11.0
实施例 5 的法莫替丁盐	5	1.0	2.0±0.2	116.9±26.8	62.0	1.03
混合物(重量比): 法莫替丁/3-苯基磺酰基 -2(E)-丙烯酸 6.1:5.9(实施例 21)	5	1.0	3.3±0.5	155.0±54.9*	54.2	—

* 均对对照组比较 $P < 0.05$

从上面的数据可以看出 3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸是比法莫替丁弱的胃酸分泌抑制剂。比较而言, 实施例 5 的盐或法莫替丁与 3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸重量比为 6.1 : 3.9 的混合物都显示出与法莫替丁相似的胃酸分泌抑制作用。借助于下列非限定性实施例对本发明进行详细说明。

实施例 1

1, 4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸法莫替丁盐的制备

在搅拌的同时, 向 3.4g(0.01mole)法莫替丁的 200ml 乙醇悬浮液中分批加入含 1.9g(0.01mole)1,4-二氢-4-氧喹啉-2-羧酸的 200ml 乙醇悬浮液, 然后将混合物在室温下搅拌 24 小时。将产品过滤并用乙醇洗涤后, 得到产量为 5.0g(96%)的标题盐, m. p. : 162—165℃。

实施例 2

4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸法莫替丁盐的制备

将含 3.4g(0.01mole)法莫替丁的 20ml 甲醇悬浮液加到 1.9g(0.01mole)4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸的 20ml 甲醇和 20ml 乙酸乙酯混合物的悬浮液中。将悬浮液回流煮沸 2 小时, 然后在 10℃继续搅拌几小时。过滤后将产品用乙酸乙酯洗涤并在 90℃干燥得到产量为 4.5g(85%)的标题盐, m. p. : 154—156℃(分解)。

实施例 3

4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸法莫替丁盐的制备。

将 2.0g(0.01mole)4-氧-4H-1-苯并硫代吡喃-2-羧酸和 3.37g 法莫替丁溶解在 100ml 甲醇和 50ml 水的热混合物中之后,将溶液趁热过滤并使标题盐在冷却下从滤液中结晶出来。过滤后将结晶状沉淀先后用少量的冷乙醇和二乙醚洗涤得到产量为 3.8g(70%)的标题盐, M. P: 150—153℃。

实施例 4

3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备。

在搅拌的情况下将含 2.14g(0.01mole)3-(4-氯苯基硫)-2(E)-丙烯酸的 20ml 乙醇溶液加到 3.37g(0.01mole)法莫替丁的 30ml 乙醇悬浮液中。将混合物在 50℃搅拌 2 小时,然后在室温下搅拌 3 小时,过滤并将沉淀用乙醇洗涤得到产量为 5.3g(96%)的标题盐, m. p. : 169—172℃。

实施例 5

3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备

将含 1.68g(5mmoles)法莫替丁的 30ml 乙醇悬浮液与 1.06g(5mmoles)3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸的 10ml 乙醇溶液混合。将混合物加热至 40℃后得到一均匀溶液,将其冷却至开始结晶。冷至 0℃后将混合物搅拌 2 小时,过滤,用乙醇洗涤并干燥得到产量为 2.58g(94%)的标题盐, m. p. : 157—158℃。

实施例 6

3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备

将含 2.3g(0.01mole)3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙

烯酸的 20ml 甲醇溶液加到 3.37g(0.01mole)法莫替丁的 40ml 甲醇悬浮液中后,将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后蒸发溶剂。向残余物中加入 50ml 乙醇后,将沉淀出的晶体过滤并用氯仿洗涤,得到产量为 5.14g(95%)的标题盐, m. p. : 137℃(分解)。

实施例 7

3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备

将溶解在 20ml 甲醇中的 1.06g(5mmoles)3-苄基磺酰基-2(Z)-丙烯酸加到含 1.68(5mmoles)法莫替丁的 30ml 甲醇悬浮液中后,将反应混合物搅拌 1 小时,然后加入 100ml 氯仿,将结晶的沉淀过滤,用二乙醚洗涤并干燥得到产量为 2.5g(91%)的标题盐, m. p. : 119—122℃。

实施例 8

3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备

在搅拌下将含 3.37g(0.01mole)法莫替丁的 40ml 甲醇悬浮液与 2.26g(0.01mole)3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸的 20ml 甲醇溶液反应 2 小时。蒸发溶剂后,加入 50ml 乙醇使残余物结晶得到产量为 5.18g(92%)的标题盐, m. p. : 164—165℃。

实施例 9

3-甲基磺酰基-2(E)-丙烯酸法莫替丁盐的制备

将 3.37g(0.01mole)法莫替丁悬浮在 40ml 甲醇中并加入 1.5g(0.01mole)3-甲基磺酰基-2(E)-丙烯酸的 10ml 甲醇溶液后,短时间内结晶开始从溶液中沉淀。将沉淀过滤,用甲醇洗

漆并干燥得到产量为 4.6g(94%)的标题盐, m. p. : 135℃(分解)。

实施例 10

3-苯基磺酰基丙酸法莫替丁盐的制备

将含 2.14g(0.01mole)3-苯基磺酰基丙酸的 20ml 乙醇溶液加到 3.37g(0.01mole)法莫替丁的 50ml 乙醇悬浮液中。搅拌 2 小时后,将悬浮液过滤,用乙醇洗涤并干燥得到产量为 5.5g(99%)的标题盐 m. p. : 159-160℃。

实施例 11

4-氧-4-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐的制备

将 3.37g(0.01mole)法莫替丁的 20ml 乙醇悬浮液分批加入含 2.3g(0.01mole)4-氧-4-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸的 50ml 乙醇溶液中。搅拌 2 小时后,将沉淀过滤得到产量为 5.0g(88%)的标题盐, m. p. : 158-159℃。

实施例 12

4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸法莫替丁盐的制备

在 60℃下将 1.76g(0.01mole)4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸和 3.37g(0.01mole)法莫替丁溶解在 50ml 甲醇中并将反应混合物搅拌 1 小时后,将混合物冷至室温并结晶,将沉淀过滤,用乙醇洗涤并在 40℃下干燥得到产量为 4.1g(80%)的标题盐, m. p. : 129℃(分解)。

实施例 13

4-氧-2-戊烯酸法莫替丁盐的制备

在 60℃ 下将 1.14g (0.01mole) 乙酰基丙烯酸和 3.37g (0.01mole) 法莫替丁在 50ml 甲醇中搅拌 1 小时后, 将溶液冷却, 将沉淀过滤, 用乙腈洗涤并在 40℃ 干燥得到产量为 3.5g (77%) 的标题盐, m. p. : 156—157℃ (分解)。

实施例 14

活性混合剂的制备

将 7.5g 法莫替丁与 2.5g 4-氧-2-戊烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 15

活性混合剂的制备

将 8g 法莫替丁与 2g 4-氧-2-戊烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 16

活性混合剂的制备

将 6g 法莫替丁与 4g 4-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2(E)-丁烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 17

活性混合剂的制备

将 2g 法莫替丁与 8g 4-氧-2-戊烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 18

活性混合剂的制备

将 8.2g 法莫替丁与 4.3g 4-氧-4-苯基-2(E)-丁烯酸混合得到 12.5g 活性混合剂。

实施例 19

活性混合剂的制备

将 6g 法莫替丁与 4g 3-苄基磺酰基-2(E)-丙烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 20

活性混合剂的制备

将 6g 法莫替丁与 4g 3-(4-氟苯基磺酰基)-2(E)-丙烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 21

活性混合剂的制备

将 6.1g 法莫替丁与 3.9g 3-苯基磺酰基-2(E)-丙烯酸混合得到 10g 活性混合剂。

实施例 22

药物组合物的制备

成份：

量，以 g 表示

4-氧-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸

40

法莫替丁

20

硬脂酸镁	100
聚乙烯吡咯烷酮	40
滑石	60
淀粉	100
乳糖	200

将从上面所有成分得到的混合物匀化,加入 15ml 水后先后制备片剂—预混合物及片剂,得到每片总活性成份的含量为 60mg 的片剂。