

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197579.5

[43]公开日 1999年9月15日

[11]公开号 CN 1228701A

[22]申请日 97.7.11 [21]申请号 97197579.5

[30]优先权

[32]96.7.12 [33]FR [31]96/08969

[86]国际申请 PCT/FR97/01278 97.7.11

[87]国际公布 WO98/02162 法 98.1.22

[85]进入国家阶段日期 99.3.1

[71]申请人 J-P·杜宾

地址 法国塔朗斯

共同申请人 R·格莱戈里弗斯基

[72]发明人 J-P·杜宾 R·格莱戈里弗斯基

D·格拉维尔 F·卡萨德拜格

G·侯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

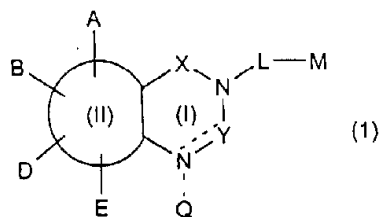
代理人 王杰

权利要求书 8 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有溶解血栓活性的杂环化合物及其治疗血栓形成的用途

[57]摘要

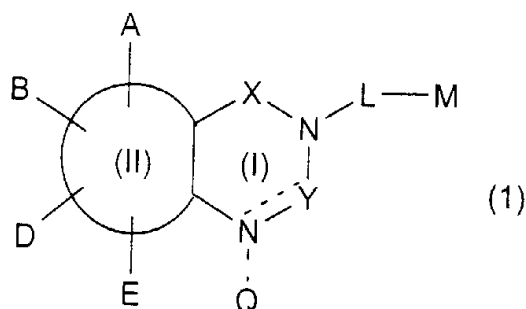
本发明涉及式(1)化合物及其在制备用于治疗血栓形成的药物中的用途。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 通式(1)的杂环化合物、其盐和溶剂化物及其季铵盐:



其中

A/环(I)是二氮杂环, 其中

*X 表示:

- a) $(\text{CH}_2)_x$ 基团, 其中 $x=0, 1, 2$; 各个氢可以被 R^1 所代替; 或者
- b) $(\text{CH}_2)_y\text{-C}(=\text{Z})\text{-(CH}_2)_z$ 或 $(\text{CH}_2)_y\text{-CHZH-(CH}_2)_z$ 基团, Z 表示氧或硫, y 和 z 选自数值对 $y=0$ 并且 $z=0$, $y=1$ 并且 $z=0$ 和 $y=0$ 并且 $z=1$, 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^1 表示烷基、苯基、苯基烷基或烷基苯基, 术语烷基指直链、支链或环状的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、烯烃或炔烃类型的链;

*Y 表示:

- a) CH 或 CH_2 基团, 各个氢可以被 R^2 所代替; 或者
- b) $\text{C}=\text{Z}$ 或 CHZH 基团, Z 表示氧或硫, 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^2 表示:

- a) J 基团, 或者
- b) R^1 基团, 视具体情况而定被一个或多个 J 基团取代;

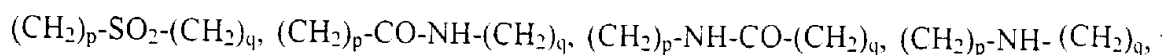
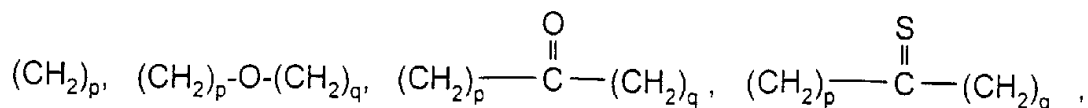
*J 表示:

- a) 卤原子,
- b) 如下基团之一: CF_3 、OH、COOH、CHO、CN、 CHNH_2 、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^1 、 $\text{N}(\text{COR}^1)_2$ 、 NHSO_2R^1 、 SO_2R^1 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 、 $\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OH}]_2$, 其中 $p=1-6$, 或者



c) 如下基团之一: 1-哌啶基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、4-吗啉基, 各个氢可以被 R^1 所取代;

*L 表示如下基团之一:



其中 p 和 q 可以彼此独立地是 0-6,

各个氢以被 R^1 所取代;

*M 表示:

a) 氢,

b) J 基团, 或者

c) 视具体情况而定被 R^1 和/或 J 取代一次或多次的 G 基团, 两个 J 基团可以形成一个亚甲二氧基或亚乙二氧基, 所述基团表示;

- R^1 基团,

-吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、噻吩、四氢噻吩、呋喃、四氢呋喃或吗啉杂环, 或者,

-萘基或 6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基;

*Q, 当其存在时, 表示:

a) 氢, 或

b) R^1 、 $R^1C(O)$ 或 $R^1O(C_1-C_6)$ 烷基;

B/环(II)通过碳-碳键与环(I)稠合并且表示:

a) 苯环, 或者

b) 选自吡啶、嘧啶、哌嗪、咪唑、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、三唑或噁二唑环的杂环;

*A、B、D 和 E 彼此独立地表示氢或 R^3 基团;

* R^3 表示:

a) 如果是被氮原子携带, 则表示 R^1 基团, 或者

b) 如果是被碳原子携带, 则表示

-卤原子或 CF_3 基团,

-OH、 NH_2 或 NO_2 基团, 各个氢可被 R^1 所代替, 或者

$-\text{R}^1$ 、 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{R}^1\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

*或者取代基 A、B、D 和 E 中的两个取代基可以连接形成一个新的、与环(II)稠合的 5、6 或 7 元芳族或脂环族环, 所述新环中的一个或多个位置可以被彼此独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子所占据, 并且该环可视具体情况而定被一个或多个 R^3 基团取代;

条件是

(i) 当环(II)表示苯环或吡啶环、 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}$ 或者 $\text{X}=\text{CH}_2$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}_2$ 时, 或者当环(II)表示四氢苯并噻吩环、 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}$ 或者 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}_2$ 时, L-M 基团不表示 CH_2R 基团, 其中 R 表示苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、环己基、2-氯苄基、苯乙基、3,4-亚甲二氧基苯基、2-吡啶基、2-咪唑基、2-噻吩基、2-四氢咪唑基;

(ii) 当环(II)表示苯环、 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}$ 或者 $\text{X}=\text{CH}_2$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}_2$ 时, L-M 基团不表示 CH_2R 基团, 其中 R 表示 2,4-二氯苯基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、甲基、二甲氨基甲基或苄基;

(iii) 当环(II)表示吡啶基、 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}$ 或者 $\text{X}=\text{CH}_2$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}_2$ 时, L-M 基团不表示 CH_2R 基团, 其中 R 表示苄基、4-氯苄基、2,4-二氯苯基、3-甲基苯基或 3-吡啶基; 以及

(iv) 当环(II)表示四氢苯并噻吩环、 $\text{X}=\text{CO}$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}$ 或者 $\text{X}=\text{CH}_2$ 并且 $\text{Y}=\text{CH}_2$ 时, L-M 基团不表示 CH_2R 基团, 其中 R 表示 2-吡啶基甲基、3-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基或 6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-基。

2. 权利要求 1 的杂环化合物、其盐和溶剂化物及其季铵盐, 其中 X 表示 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 或 $\text{CH}(\text{SH})$ 基团。

3. 权利要求 1 或 2 的杂环化合物、其盐和溶剂化物及其季铵盐, 所述化合物选自:



b) $(\text{CH}_2)_y\text{-C}(=\text{Z})\text{-(CH}_2)_z$ 或 $(\text{CH}_2)_y\text{-CHZH-(CH}_2)_z$ 基团, Z 表示氧或硫, y 和 z 选自数值对 $y=0$ 并且 $z=0$ 、 $y=1$ 并且 $z=0$ 和 $y=0$ 并且 $z=1$, 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^1 表示烷基、苯基、苯基烷基或烷基苯基, 术语烷基指直链、支链或环状的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、烯烃或炔烃类型的链;

*Y 表示:

a) CH 或 CH_2 基团, 各个氢可以被 R^2 所代替; 或者

b) $\text{C}=\text{Z}$ 或 CHZH 基团, Z 表示氧或硫, 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^2 表示:

a) J 基团, 或者

b) R^1 基团, 视具体情况而定被一个或多个 J 基团取代;

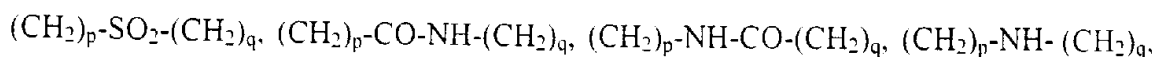
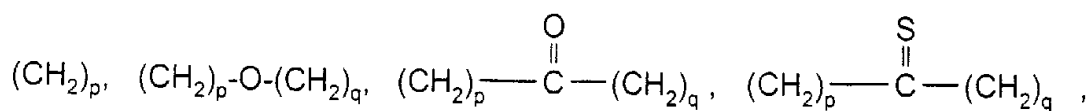
*J 表示:

a) 卤原子,

b) 如下基团之一: CF_3 、OH、COOH、CHO、CN、 CHNH_2 、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^1 、 $\text{N}(\text{COR}^1)_2$ 、 NHSO_2R^1 、 SO_2R^1 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 、 $\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OH}]_2$, 其中 $p=1-6$, 或者

c) 如下基团之一: 1-哌啶基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、4-吗啉基, 各个氢可以被 R^1 所取代;

*L 表示如下基团之一:



其中 p 和 q 可以彼此独立地是 0-6,

各个氢可以被 R^1 所取代;

*M 表示:

a) 氢,

b) J 基团, 或者

c) 视具体情况而定被 R^1 和/或 J 取代一次或多次的 G 基团, 两个 J 基团



可以形成一个亚甲二氧基或亚乙二氧基，所述基团表示；

-R¹基团，

-吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、噻吩、四氢噻吩、呋喃、四氢呋喃或吗啉杂环，或者，

-萘基或 6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基；

*Q，当其存在时，表示：

a) 氢，或

b) R¹、R¹C(O)或 R¹O(C₁-C₆)烷基；

B/环(II)通过碳-碳键与环(I)稠合并且表示：

a) 苯环，或者

b) 选自吡啶、嘧啶、哌嗪、吡嗪、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、三唑或噁二唑环的杂环；

*A、B、D和E彼此独立地表示氢或R³基团；

*R³表示：

a) 如果是被氮载带，表示R¹基团，或者

b) 如果是被碳载带，表示

-卤原子或CF₃基团，

-OH、NH₂或NO₂基团，各个氢可被R¹所代替，或者

-R¹、R¹C(O)或R¹O(C₁-C₆)烷基；

*或者取代基A、B、D和E中的两个取代基可以连接形成一个新的、与环(II)稠合的5、6或7元芳族或脂环族环，所述新环中的一个或多个位置可以被彼此独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子所占据，并且该环可视具体情况而定被一个或多个R³基团取代。

7. 权利要求6的式(1)化合物在制备用于预防或治疗血栓形成的药物中的用途。

8. 权利要求6的式(1)化合物在制备用于预防或治疗心肌梗塞、脑血管事件或外周动脉病变的药物中的用途。

9. 权利要求6的式(1)化合物在制备用于治疗肺栓塞、深静脉血栓形成、心瓣膜修复术血栓形成、动脉闭塞或进行血液透析或带有留置导管



的患者体内动静脉分流梗阻的药物中的用途。

10. 权利要求 6 的式(1)化合物在制备用于预防与动脉粥样硬化有关的第一次脑血管事件后动脉血栓形成并发症的药物中的用途。

11. 权利要求 6 的式(1)化合物在制备用于在患有下肢闭塞性慢性动脉炎的患者体内预防严重的局部缺血事件、特别是冠脉的严重局部缺血事件的药物中的用途。

12. 权利要求 6 的式(1)化合物在制备用于预防和校正由于伴有体外循环的手术或长期血液透析所引起的血小板疾病的药物中的用途。

13. 权利要求 6-12 中任一项的式(1)化合物的用途, 其中 X 表示 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 或 $\text{CH}(\text{SH})$ 基团。

14. 权利要求 6-13 中任一项的用途, 其中的式(1)化合物选自:

3-苄基-1,2,3,4-四氢喹唑啉;

3-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉;

3-苄基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶;

3-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶;

3-苄基-1,2,5,6,7,8-六氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2,5,6,7,8-六氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-苄基-1,2-二氢环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

3-(2-氯苄基)-1,2-二氢环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;



3-苄基-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮;
3-(2-氯苄基)-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮;
其可药用盐和溶剂化物及其可药用季铵盐。

说明书

具有溶解血栓活性的杂环化合物 及其治疗血栓形成的用途

本发明涉及与芳族或杂芳族系统稠合的二氮杂环化合物，该化合物具有溶解血栓的活性。本发明还涉及所述化合物于制备用于治疗 and/或预防血栓形成的药物方面的用途。

目前使用或正在开发的治疗血栓形成的药物只有多肽，例如尿激酶、链激酶或与其类似的产品，或在人模型上重组的或修饰形式的组织纤维蛋白溶酶原激活剂。在体内，这些化合物的有效期限不超过数分钟并且必须通过血管内给药。

目前，血栓形成的药物治疗可以概述如下：

A 在急性期，治疗需要血栓溶解剂

1-血栓溶解剂的药理学分类是同种类的。

这些物质的共同特点是

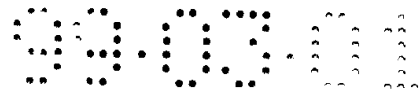
- 均属于多肽；
- 分子量在 50000 左右；
- 在体内的有效期限为数分钟。
- 必须通过血管内途径应用(排除了口服给药)。
- 以纤维蛋白溶酶原的直接或间接激活剂的形式起作用。

2-通过提取得到最早的血栓溶解剂(已有 30 年以上的历史，链激酶、尿激酶)。最近上市的是通过基因工程制得的试剂(阿替普酶(atleplase)、瑞替普酶(releplaste))。

3-使用血栓溶解剂无法避免会有一些的失败，因为在使用血栓溶解剂获得成功，会由于形成新的血栓而伴随着一部分的再堵塞。

4-该类型的物质具有如下的共同缺点：

- 安全性的缺点：由于它们的作用方式所引起的出血倾向
- 应用上的缺点：由于有效期限短而需要血管内给药。



5-在这些用于治疗目的的血栓溶解剂中，没有一种可起到预防作用。以上简要描述是针对目前市售的为数不多的药物(链激酶、尿激酶、阿尼链菌酶、阿替普酶、瑞替普酶)以及正在研究的其它血栓溶解剂。

B 作为一级(或二级)预防，需要抗血栓形成剂

该药理学类型实际上包括两种化合物类型。

1-抗凝剂

该术语包括多种类型的物质：

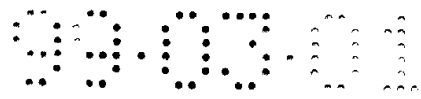
- 抗维生素 K。
- 肝素及其衍生物，该物质是凝血酶的间接抑制剂。
- 目前正在开发的抗凝剂
 - 具有抗凝血酶特异性的抗凝剂，例如水蛭素(由水蛭分泌的物质)及其类似物。
 - 具有抗-Xa 特异性的物质，例如天然(来自于由某些吸血性动物分泌的毒液)或合成的五糖或肽。

2-血小板抑制药物

该术语包括可以阻断血小板激活的不同途径的药物：

- 血栓烷 A_2 (TXA_2)途径：
 - 阿司匹林，可抑制环加氧酶。
 - 目前正在研究的各种化学分子，能够直接抑制血栓烷 A_2 的受体或血栓烷合成酶。
- 二磷酸腺苷(ADP)途径：
 - 公知的氯吡格雷。
 - 氯吡格雷-氯吡格雷的衍生物-具有更高的效力和更好的耐受性，已宣布即将上市。
- 前列环素(PGI_2)途径：
 - 该生理激素是有效的血小板抑制剂。
 - 伊洛前列素是其合成的衍生物之一，用于治疗下肢动脉炎。其治疗效果包括体内纤维蛋白分解活性。

可以使纤维蛋白原与激活的血小板结合的受体 GP II b IIIa 的抑制



剂最近被投放市场:

-c7 E3 是抗 II b IIIa 抗体; 目前在市场上销售的该药物是通过输注给药, 用于有高血栓形成倾向的血管成形术。

-desintegrine 是从毒蛇的毒液中分离的天然多肽, 它具有 3 个氨基酸的整合蛋白序列, 能够使纤维蛋白原与 GP II b IIIa 结合, 从而具有拮抗剂活性。其它物质正在开发中。

-从已知的整合蛋白序列开始制得的合成抑制剂。

此外, 由于血液凝集过程的相互作用所引起的血栓形成导致纤维蛋白的形成并出现血小板聚集。抗血栓形成剂作用于其中的一种机制, 因此抗凝剂不同于血小板抑制药物。但是, 这些阻断血栓形成的药物中没有一种可以作用于已经形成的血栓; 因此仅仅是抗血栓形成剂。

值得注意的是, 目前已知的血栓溶解剂(正在研究的药物或产品)是如下生物学类型的物质:

-提取的多肽: 尿激酶、链激酶或其衍生物。

-通过基因重组获得的多肽: 阿替普酶、瑞替普酶或其它变体。

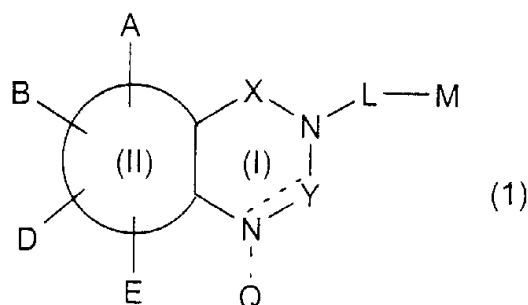
-前列腺素 PGI₂ 或类似物, 例如伊洛前列素。

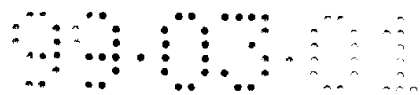
相反, 本发明的新型血栓溶解剂是来源于有机合成的分子。该物质是第一类被发现有溶解血栓活性的有机分子。这些分子在生物介质中是稳定的。该新型血栓溶解剂的特征在于:

-其有机分子的性质

-其作用的机制。

因此, 本发明涉及用于制备血栓溶解剂的通式(1)杂环化合物、其盐和溶剂化物或其可药用季铵盐:





其中

A/环(I)是二氮杂环, 其中

*X表示:

a) $(\text{CH}_2)_x$ 基团, 其中 $x=0, 1, 2$; 各个氢可以被 R^1 所代替; 或者

b) $(\text{CH}_2)_y\text{-C}(=\text{Z})\text{-(CH}_2)_z$ 或 $(\text{CH}_2)_y\text{-CHZH-(CH}_2)_z$ 基团, Z表示氧或硫, y和z选自数值对(y=0并且z=0)、(y=1并且z=0)和(y=0并且z=1), 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^1 表示烷基、苯基、苯基烷基或烷基苯基, 术语烷基指直链、支链或环状的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、烯烃或炔烃类型的链;

*Y表示:

a) CH或 CH_2 基团, 各个氢可以被 R^2 所代替; 或者

b) $\text{C}=\text{Z}$ 或CHZH基团, Z表示氧或硫, 各个氢可以被 R^1 所代替;

* R^2 表示:

a) J基团, 或者

b) R^1 基团, 视具体情况而定被一个或多个J基团取代;

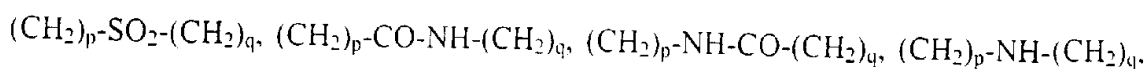
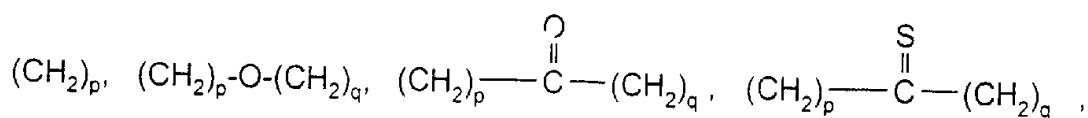
*J表示:

a) 卤原子,

b) 如下基团之一: CF_3 、OH、COOH、CHO、CN、CONH₂、NO₂、NH₂、NHCOR¹、N(COR¹)₂、NH₂SO₂R¹、SO₂R¹、NH(C=NH)NH₂、NR(CH₂)_pOH、N[(CH₂)_pOH]₂, 其中 $p=1-6$, 或者

c) 如下基团之一: 1-哌啶基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、4-吗啉基, 各个氢可以被 R^1 所取代;

*L表示如下基团之一:



其中 p 和 q 可以彼此独立地是 0-6,

各个氢可以被 R^1 所取代;

*M 表示:

- a) 氢,
- b) J 基团, 或者
- c) 视具体情况而定被 R^1 和/或 J 取代一次或多次的 G 基团, 两个 J 基团可以形成一个亚甲二氧基或亚乙二氧基, 所述基团表示;

- R^1 基团,

-吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、噻吩、四氢噻吩、呋喃、四氢呋喃或吗啉杂环, 或者,

-萘基或 6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基;

*Q, 当其存在时, 表示:

- a) 氢, 或
- b) R^1 、 $R^1C(O)$ 或 $R^1O(C_1-C_6)$ 烷基;

B/环(II)通过碳-碳键与环(I)稠合并且表示:

- a) 苯环, 或者
- b) 含有 1-3 个杂原子的 5 或 6 元杂芳环, 具体地选自吡啶、嘧啶、哌嗪、吡嗪、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、三唑或噁二唑环;

*A、B、D 和 E 彼此独立地表示氢或基团 R^3 ;

* R^3 表示:

- a) 如果是被氮载带, 则表示 R^1 基团, 或者
- b) 如果是被碳载带, 则表示

-卤原子或 CF_3 基团,

-OH、 NH_2 或 NO_2 基团, 各个氢可被 R^1 所代替, 或者

- R^1 、 $R^1C(O)$ 或 $R^1O(C_1-C_6)$ 烷基;

*或者取代基 A、B、D 和 E 中的两个取代基可以连接形成一个新的、与环(II)稠合的 5、6 或 7 元芳族或脂环族环, 所述新环中的一个或多个位置可以被彼此独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子所占据, 并且该环可视具体情况而定被一个或多个 R^3 基团取代。

优选的本发明化合物是其中 X 表示 CH_2 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $CH(OH)$

或 CH(SH)基团的化合物。

式(I)化合物是新化合物，但不包括如下化合物，其中：

(i) 当环(II)表示苯环或吡啶环、 $X=CO$ 并且 $Y=CH$ 或者 $X=CH_2$ 并且 $Y=CH_2$ 时，或者当环(II)表示四氢苯并噻吩环、 $X=CO$ 并且 $Y=CH$ 或者 $X=CO$ 并且 $Y=CH_2$ 时，L-M 基团表示 CH_2R 基团，其中 R 表示苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、环己基、2-氯苄基、苄乙基、3,4-亚甲二氧基苯基、2-吡啶基、2-咪唑基、2-噻吩基、2-四氢咪唑基；以及如下化合物，其中：

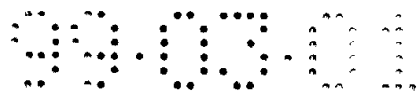
(ii) 当环(II)表示苯环、 $X=CO$ 并且 $Y=CH$ 或者 $X=CH_2$ 并且 $Y=CH_2$ 时，L-M 基团表示 CH_2R 基团，其中 R 表示 2,4-二氯苯基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、甲基、二甲氨基甲基或苄基；以及如下化合物，其中：

(iii) 当环(II)表示吡啶环、 $X=CO$ 并且 $Y=CH$ 或者 $X=CH_2$ 并且 $Y=CH_2$ 时，L-M 基团表示 CH_2R 基团，其中 R 表示苄基、4-氯苄基、2,4-二氯苯基、3-甲基苯基或 3-吡啶基；以及如下化合物：

(iv) 当环(II)表示四氢苯并噻吩环、 $X=CO$ 并且 $Y=CH$ 或者 $X=CH_2$ 并且 $Y=CH_2$ 时，L-M 基团表示 CH_2R 基团，其中 R 表示 2-吡啶基甲基、3-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基或 6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-基。

当以上所定义的化合物可以旋光异构体或位置异构体存在时，本发明还包括单独异构体和外消旋形式。

本发明还包括各种溶剂化物、特别是水合物形式，以及与酸形成的加成盐和季铵盐衍生物。与酸形成的代表性的加成盐包括：乙酸盐、叔丁基乙酸盐、二氯乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、羟基苯磺酸盐、苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、依地酸钙、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖醛酸盐、聚半

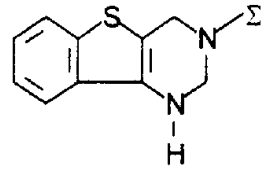
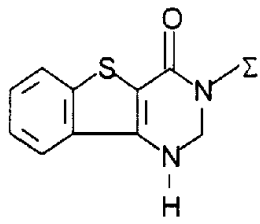
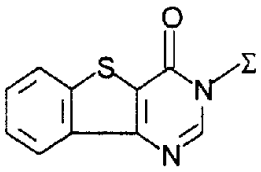
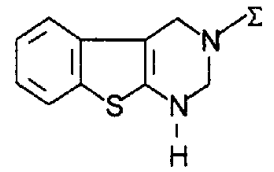
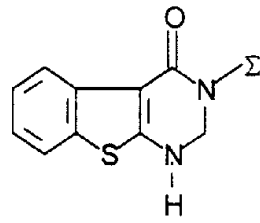
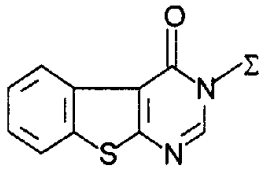
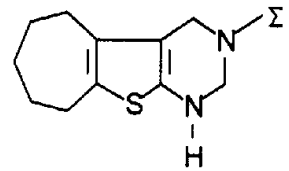
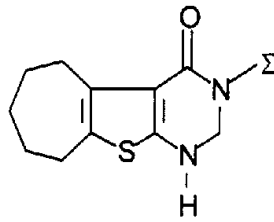
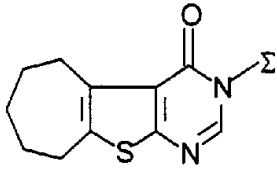
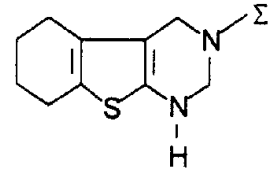
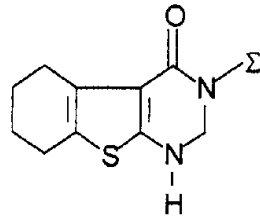
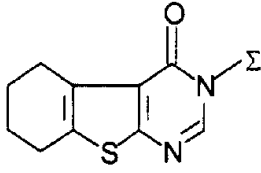
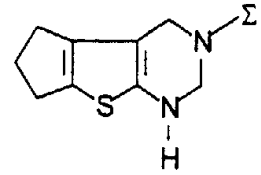
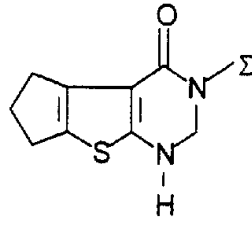
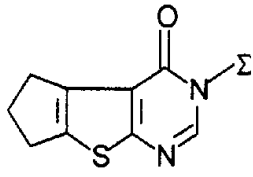


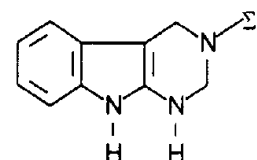
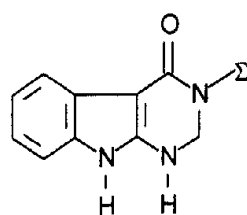
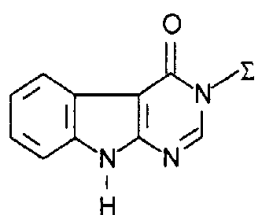
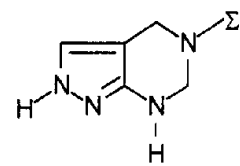
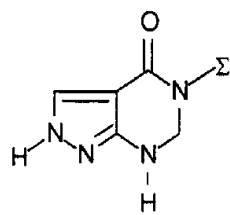
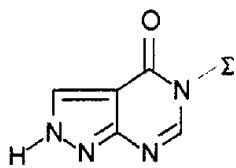
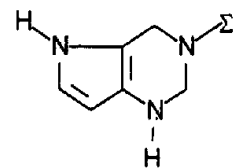
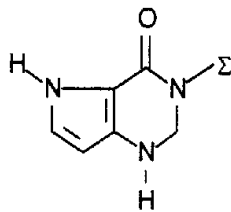
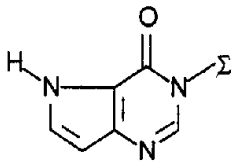
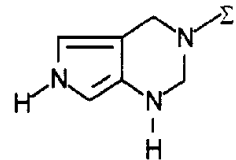
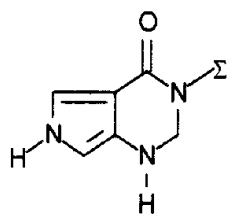
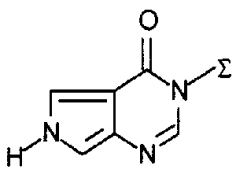
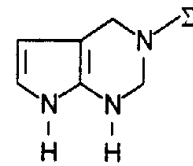
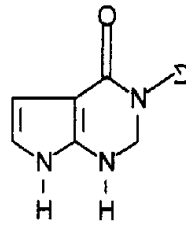
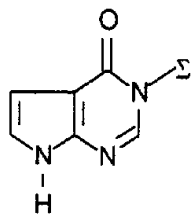
乳糖醛酸盐、龙胆酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟茶酸盐、碘化物、异丁酸盐、isothianate、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、亚油酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、茶磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟茶酸盐、棕榈酸盐、panthothenate、磷酸盐、磷酸氢盐、苦味酸盐、丙酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、乙基琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐或戊酸盐。

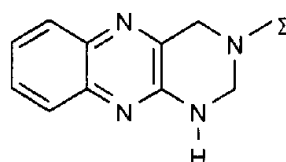
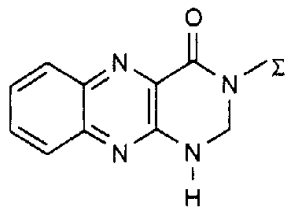
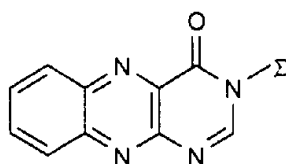
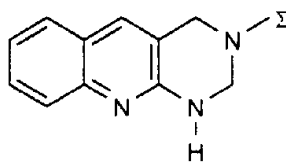
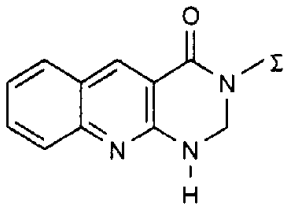
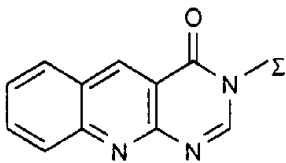
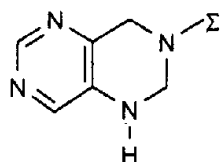
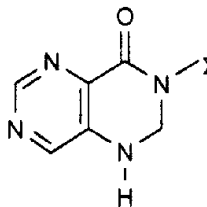
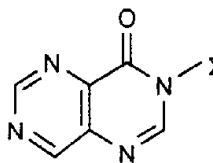
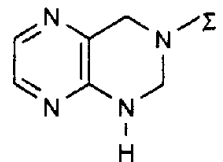
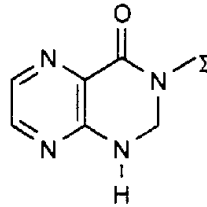
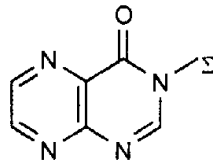
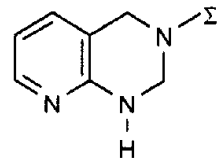
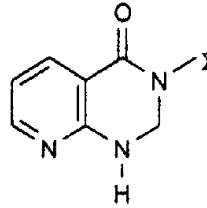
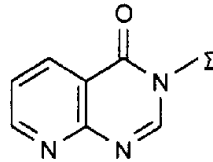
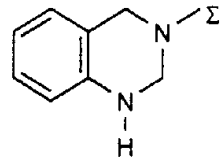
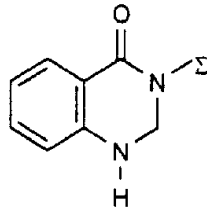
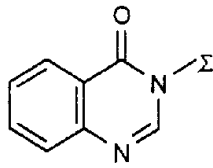
本发明还包括能够衍生上述化合物的生物代谢物。

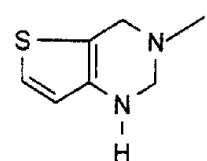
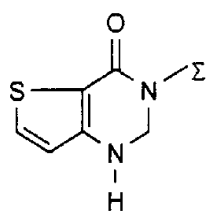
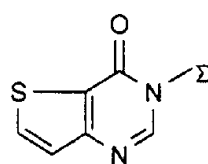
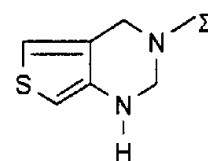
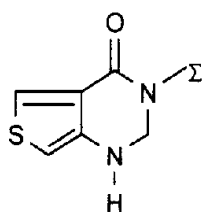
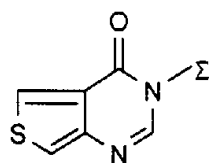
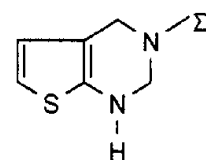
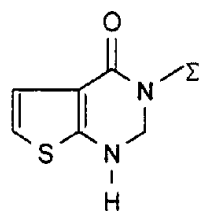
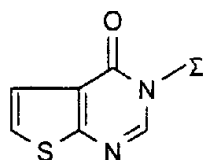
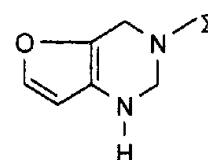
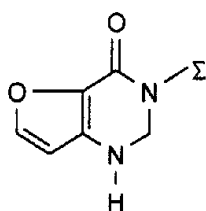
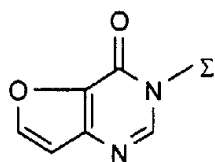
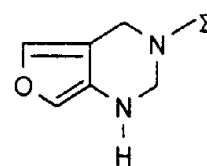
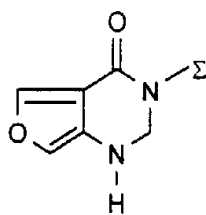
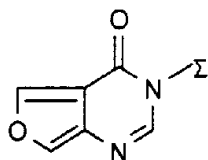
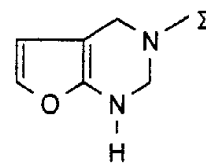
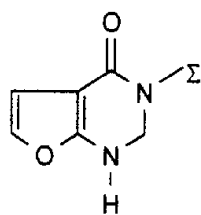
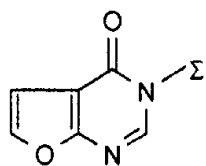
本发明的 C₁₋₈ 烷烃类型的直链、支链或环状链应理解是指具体地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。该定义可类似地应用于术语“烯烃”和“炔烃”。

本发明包括如下化合物：







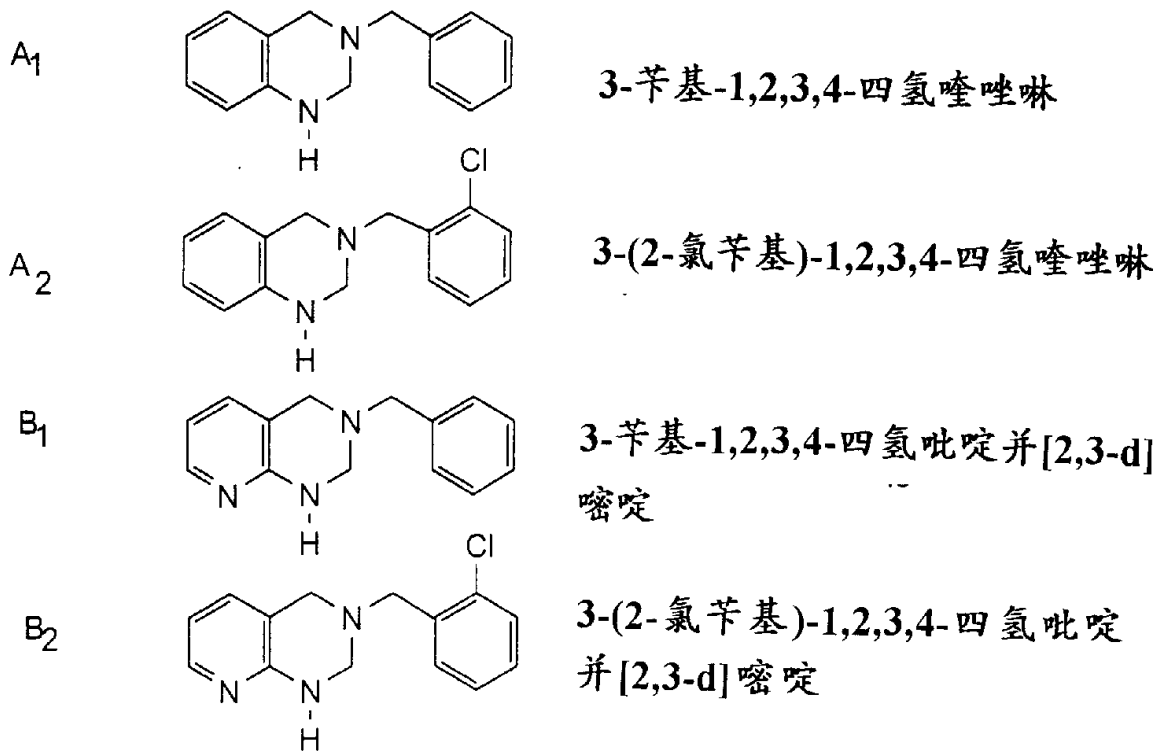


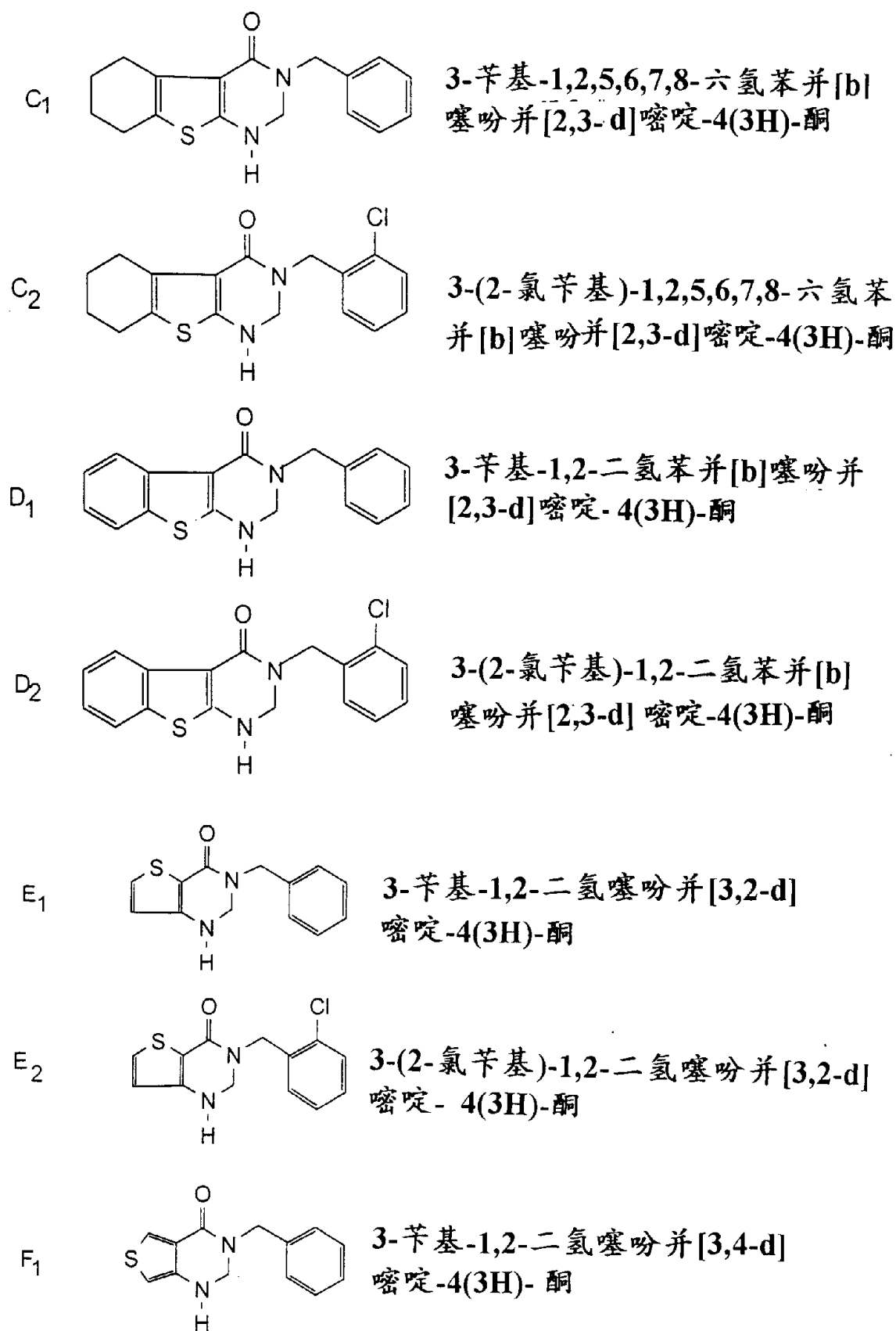


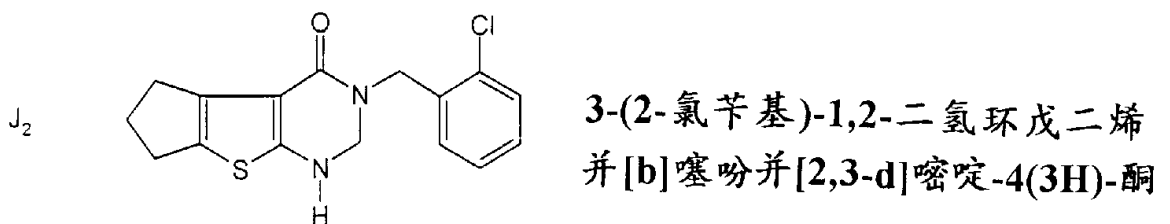
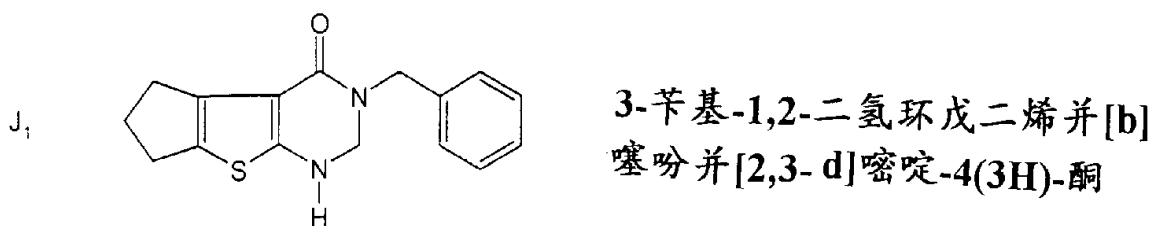
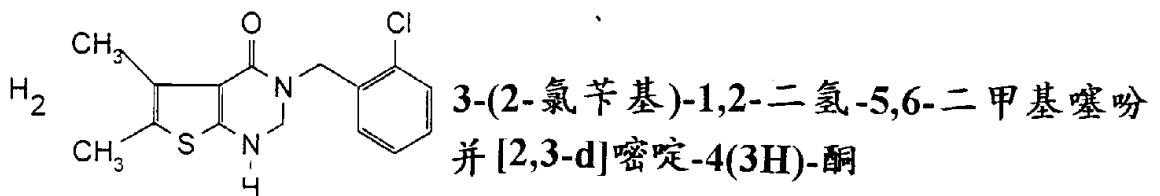
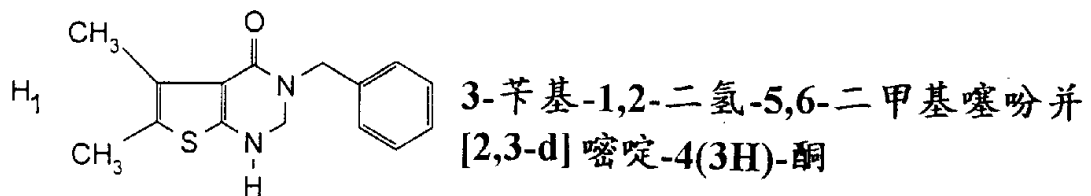
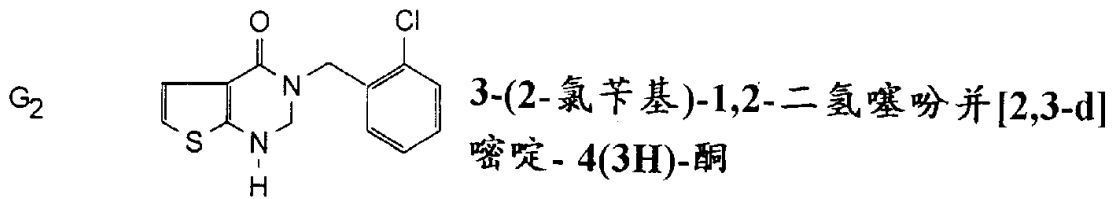
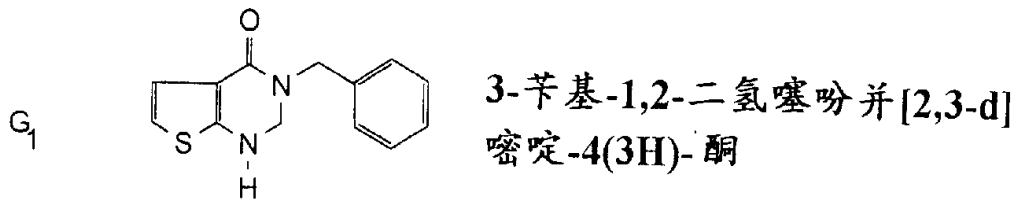
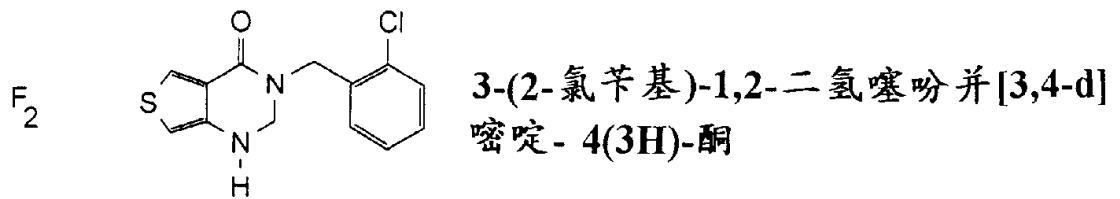
其中 Σ 表示如下基团之一:

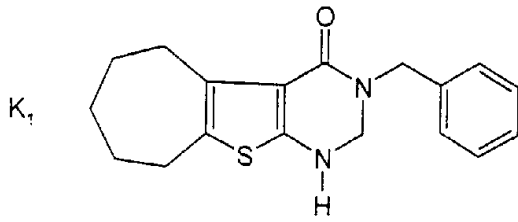
甲基; 乙基; 2-甲氧基乙基; 2-(1-哌啶基)乙基、2-(4-哌啶基)乙基;
环己基甲基; 苯基; 苄基; 2-或3-或4-甲基苄基; 2-或3-或4-甲氧基
苄基; 2-或3-或4-氯苄基; 2-或3-或4-氟苄基; 4-硝基苄基; 4-羟基
苄基; 2-甲氧羰基苄基; 3,4-二甲氧基苄基; 3,4-亚甲二氧基苄基;
2,4-或3,4-二氯苄基; 2-或3-或4-三氟甲基苄基; 2-苄乙基; 2-(2-或
4-氯苯基)乙基; 2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基; 苯甲酰基甲基; 3-苯基丙
基; 3-(4-氯苯基)丙基; 2-吡啶基甲基; 3-吡啶基甲基; 2-噻吩基甲
基; 2-呋喃基; 2-四氢呋喃基; 2-(2-吡啶基)乙基或6,6-二甲基二环
[3.1.1]庚基甲基。

本发明尤其包括如下化合物:

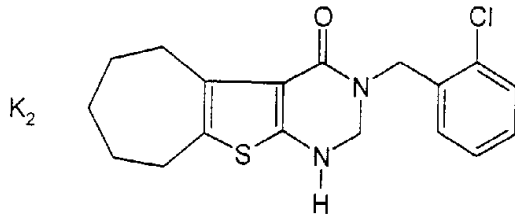






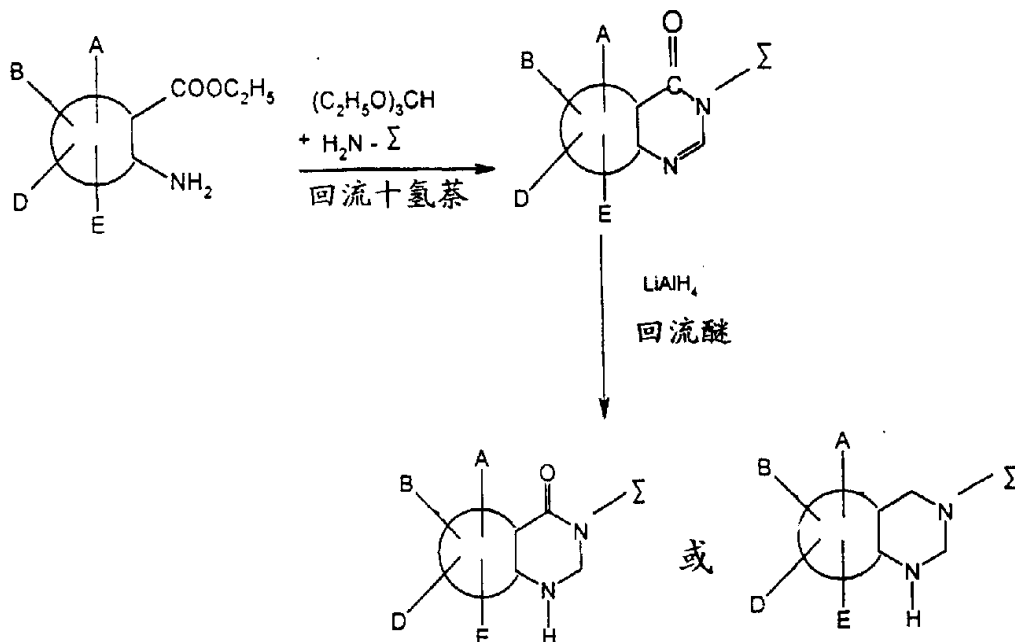


3-苄基-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮



3-(2-氯苄基)-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

总的来说，以上所描述的以及包括在本发明定义范围内的所有化合物均可以从适宜的氨基酯(根据实施例中的描述或通过本领域技术人员已知的类似方法制得)在原甲酸乙酯和根据其Σ取代基而选择的胺(可购买到或根据本领域技术人员已知的方法制得)的存在下制得。将这些反应试剂置于十氢萘中并将反应液回流数小时。根据如下反应路线，通过环化作用形成嘧啶酮，萃取后用氢化锂铝将其还原：



上述 A、B 和 C 类型的优选化合物可以通过，例如，如下文献之一记载的方法制备：

- 欧洲药物化学杂志(Eur. J. Med. Chem.), 1989, 24, 531-535。
- Pharmazie, 1992, 47, 91-94。

· Pharmazie, 1992, 47, 754-757 .

· Pharmazie, 1995, 50, 719-722 .

对本发明化合物的药理学研究证实了其在体内实验模型中溶解血栓的特性, 所述药理学研究包括监测血栓重量的变化: 将一丝来自兔腱的胶原置于麻醉的肝素化动物的体外循环中; 使动脉血在通过静脉途径返回到动物体内之前与其接触。

对胶原丝重量的连续记录使得可以在任意时刻评估粘附在胶原表面的新形成的血栓。将溶解血栓的产品静脉内注射到动物体内可以降低胶原丝的重量。测量过程包括确定为了引起血栓溶解而必须施用给动物的产品的量(以其重量的函数表示)。同时记录动物的动脉压。

作为对照, 用组织纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)和链激酶进行实验。

作为比较, 用氯苄噻啉(5-[(2-氯苄基)甲基]-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶)进行实验。

通过测定为了预防新生血栓的形成而必须施用给动物的产品的量, 还可用该实验模型来证实抗血栓形成的特性。

用 Gryglewski 等(Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1978, 302, 25-30; Ann. N. Y. Acad. Sci., 1995, 748, 194-207) 或 Gryglewski(Ann. Med. 1995, 27, 421-427)所记载的方法进行实验。

使用两种动物: 猫和大鼠。

A 在猫体内进行的药理学研究

猫的实验模型可以用来非常精确地监测分子血栓溶解作用的变化。

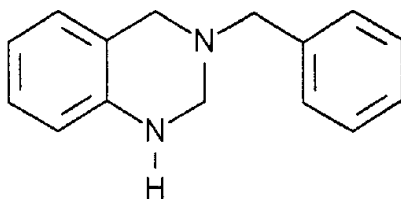
实验 1

用以上引用的出版物中所记载的方法进行实验。

将猫用戊巴比妥钠麻醉(30mg/kg, 腹膜内)并以 2500U/kg(静脉内)的剂量肝素化。

动脉血流过胶原丝(2ml/分钟)15 至 25 分钟后产生最大的血栓形成, 最大值为 200-500mg .

用 3-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉(化合物 A₁)



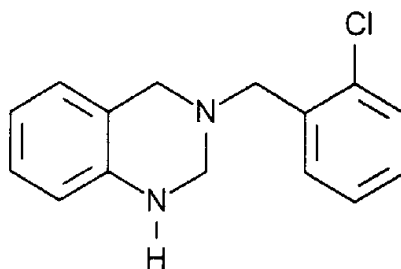
进行的实验显示出事先在猫的体外循环中形成的血块迅速、完全地消失，表现为总的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉内给药 1-3mg/kg 后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 2

按照实验 1 进行实验。

用 3-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉(化合物 A₂)



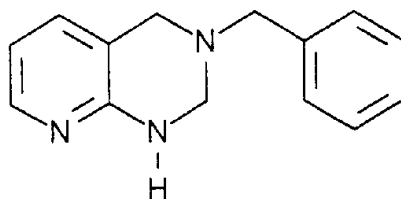
进行的实验迅速表现出彻底的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉内给药 1-3mg/kg 后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 3

按照实验 1 进行实验。

用 3-苄基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物 B₁)



进行的实验迅速表现出彻底的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉

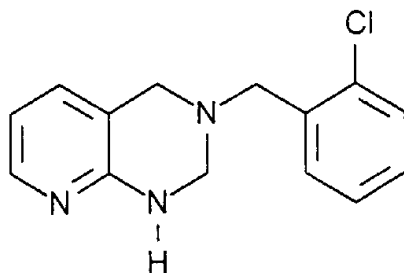
内给药 0.1-0.3mg/kg(相当于血浆浓度为 5-20 μ M)后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 4

按照实验 1 进行实验。

用 3-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物 B₂)



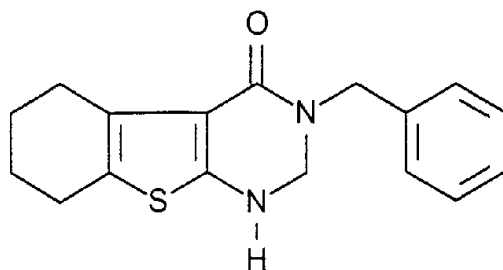
进行的实验迅速表现出彻底的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉内给药 0.1-0.3mg/kg(相当于血浆浓度为 5-20 μ M)后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 5

按照实验 1 进行实验。

用 3-苄基-1,2,5,6,7,8-六氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 C₁)



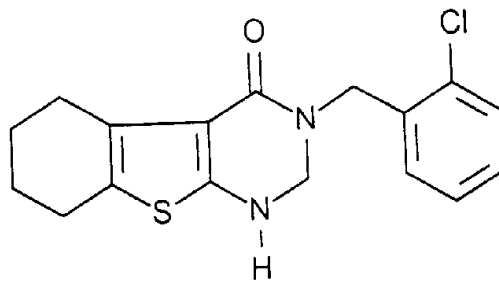
进行的实验迅速表现出彻底的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉内给药 0.1-0.3mg/kg(相当于血浆浓度为 5-20 μ M)后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 6

按照实验 1 进行实验。

用 3-(2-氯苄基)-1,2,5,6,7,8-六氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 C₂)



进行的实验迅速表现出彻底的和不可逆的血栓溶解效果，该效果在静脉内给药 0.1-0.3mg/kg(相当于血浆浓度为 5-20 μ M)后可持续 3 小时以上。

在整个实验过程中，血压基本保持不变。

实验 7

在相同的实验模型上，所用的参考物质在如下剂量下产生了相当的血栓溶解效果：rt-PA, 5-30 μ g/kg，静脉内；在第一种情况产生了相反的、短暂的血栓形成效果后，采用链激酶, 3000-10000U/kg，静脉内。

在相同的操作条件下，氯苄噻啉在静脉内给药 10-15mg/kg 后立即显示出血栓溶解效果，但该效果是不完全的和短暂的(约 20 分钟)。静脉内给药 1-3mg/kg 后，立即观察到了氯苄噻啉的抗血栓形成作用，该作用防止了猫体外循环中新生血块的形成。需要强调的是，两种效果、即血栓溶解效果和抗血栓形成效果均在静脉内注射后立即出现。这否定了以前所提出的在氯苄噻啉作用于止血系统之前存在潜伏期的观点。

总而言之，本发明的所有化合物在猫体内均表现出了迅速溶解血栓的作用，该作用是不可逆的并且非常强。在化合物 B₁、B₂、C₁ 和 C₂ 的情况下，该作用比氯苄噻啉强 100 倍。

B 在大鼠体内进行的药理学研究

大鼠实验模型更适用于进行定量研究，以区分各种不同的化合物。该方法从上述用于猫的方法修改得到。

将大鼠用戊巴比妥钠麻醉(50mg/kg, 腹膜内)并以 1000U/kg(静脉内)的剂量肝素化。

动脉血流过胶原丝(1ml/分钟)15 至 25 分钟后血栓形成达到 100-

150mg 的最大值。

对于所研究的各种化合物，在使用 N 只动物时，对相应于各种给药剂量的血栓溶解百分比测定 n 次。然后从回归直线确定引起血栓溶解 30% 的有效剂量(ED₃₀)，置信区间 95%。

作为比较，对氯苄噻啉进行相同的测定。用已知的血栓溶解剂得到的数值作为对照。

结果如下表所示：

实验	化合物	ED ₃₀ (mg/kg i.v.)	N ¹	n ²
8	A1	0.43	4	18
9	A2	0.34	6	24
10	B1	0.30	5	19
11	B2	9.03	5	22
12	C1	0.60	7	23
13	C2	11.36	4	16
14	D1	0.17	6	20
15	D2	0.015	4	16
16	J1	0.58	2	8
17	K1	2.11	2	10
比较	氯苄噻啉	20.19	6	24
对照 1	链激酶	3000-10000 ³		
对照 2	rt - PA	0.005-0.030		
对照 3	伊洛前列素	0.0003-0.003		

1=动物数； 2=测量次数； 3=U/kg, 静脉内

被研究的 10 个化合物均可以导致 30 % 血栓溶解，其中有 7 个化合物可以在低于 0.6mg/kg 的给药剂量下引起 30% 的血栓溶解。最有效的化合物的作用甚至与 rt-PA 相当。

该药理学研究表明，本发明的化合物具有迅速的、不可逆的高强度

血栓溶解作用。与同样具有这一活性的氯苄噻啉相比，这些化合物明显地更为有效(100 至 1000 倍)。此外，该化合物在生物介质中的稳定性使得可以口服给药，特别是可以将其作为抗血栓形成剂在长时间内进行预防性给药。

本发明化合物的毒性符合其药用要求。

由于式(1)化合物不同寻常的特性、特别是其在体内具有很高的血栓溶解效力，因此可将式(1)化合物或其可药用盐或溶剂化物或可药用季铵盐用作药物的活性成分。

本发明的化合物通常以单位剂型进行给药。所述单位剂型优选是药物组合物的形式，在该组合物中，活性成分与药物赋形剂相混合。

因此，本发明的另一方面涉及药物组合物，其中含有作为活性成分的式(1)化合物或其可药用盐或溶剂化物之一、或其可药用季铵盐之一。

根据待治疗患者的病症，当用于治疗目的时，上述式(1)化合物的给药剂量可以是 0.1-100mg/kg 待治疗哺乳动物、特别是人的体重，优选 0.5-50mg/kg；对于预防性治疗，式(1)化合物的用量为 0.001-1mg/kg/天，优选 0.005-0.5 mg/kg/天。

在用于口服、肌肉内、静脉内或经皮给药的本发明药物组合物中，活性成分可以以单位给药形式、或与常规药物载体形成的混合物施用于动物和人。适宜的单位给药形式包括口服剂型如片剂(视具体情况而定可切割的片剂)或明胶胶囊、植入剂、以及肌肉内或静脉内给药形式。

当制备片剂形式的固体组合物时，可向微粉化或未微粉化的活性成分中加入湿润剂如十二烷基硫酸钠，然后将其与药物载体如二氧化硅、明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等混合。可将片剂用蔗糖、各种聚合物或其它适宜的物质包衣，或将其进行处理以使其具有缓释活性，从而能够连续地释放预定量的活性成分。

明胶胶囊形式的制剂可以通过将活性成分与稀释剂如乙二醇或甘油酯混合然后将形成的混合物填充到软或硬明胶胶囊中制得。

胃肠外给药可以采用含有药理学相容性分散剂和/或增溶剂如丙二

醇或聚乙二醇的含水混悬液、等渗盐水溶液或可注射无菌溶液。

因此，为了制备用于静脉内注射的水溶液，可以使用助溶剂：醇如乙醇或二醇如聚乙二醇或丙二醇和亲水性表面活性剂如吐温 80。为了制备用于肌肉内注射的油溶液，可将活性成分用甘油三酸酯或甘油酯溶解。

经皮给药可以采用多层形式的贴剂或其中的活性成分可以是醇溶液形式的药物储库。

还可将活性成分配制成微胶囊或微球，其中视具体情况而定含有一种或多种载体或添加剂。

活性成分还可以呈与环糊精如 α -、 β -或 γ -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精或甲基- β -环糊精形成的配合物的形式。

在用于长期治疗的缓释剂型中，可以使用植入剂。该剂型可以呈油混悬液的形式或是微球在等渗介质中的混悬液的形式。

式(1)化合物特别适用于：

*预防和/或治疗

- 血栓形成，
- 特别是在动脉粥样化患者体内发生的心肌梗塞、脑血管事件或外周动脉病变。

*预防

- 与动脉粥样硬化有关的第一次脑血管事件后的动脉血栓形成并发症，
- 患有下肢闭塞性动脉炎的患者体内发生的严重局部缺血事件、特别是冠脉的严重局部缺血事件。

*预防和校正由如下原因引起的血小板疾病

- 体外循环，
- 伴有体外循环的手术或长期血液透析。

*治疗

- 新近的心肌梗塞、肺栓塞、深静脉血栓形成，
- 心瓣膜修复术血栓形成，

率 75%。熔点: 194 ℃; 主要物理化学特征: 红外: $\nu_{C=O}=1605\text{cm}^{-1}$, NMR: 二氮杂环上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.66(\text{s})\text{ppm}$, 苄基 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.63(\text{s})\text{ppm}$ 。

实施例 2: 3-(2-氯苄基)-1,2-二氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 D₂)的制备

按照实施例 1 中所描述的连续步骤制得氨基酯 2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯。然后将其进行如下反应:

将 0.03 摩尔原甲酸乙酯和 0.02 摩尔苄胺依次加入到 0.02 摩尔 2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯的 20ml 十氢萘溶液中。

将混合物回流 18 小时, 冷却并蒸除十氢萘。向残余物中加入无水乙醚, 蒸发并滤出所形成的固体, 用无水乙醚洗涤并用乙醇重结晶, 以 41% 的收率得到 3-(2-氯苄基)-苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮; 熔点: 131 ℃; 主要物理化学特征: 红外: $\nu_{C=O}=1660\text{cm}^{-1}$, NMR: 二氮杂环上 CH 质子的位移 $\delta=8.43(\text{s})\text{ppm}$, 2-氯苄基 CH_2 质子的位移 $\delta=5.46(\text{s})\text{ppm}$ 。

将 0.01 摩尔 3-(2-氯苄基)苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的 20ml 无水四氢呋喃溶液滴加到 0.02 摩尔氢化锂铝的 100ml 无水四氢呋喃溶液中。将反应混合物回流 1 小时, 水解并用乙醚萃取。将得到的固体用乙醇重结晶得到 3-(2-氯苄基)-1,2-二氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮, 收率 71%。熔点: 191 ℃; 主要物理化学特征: 红外: $\nu_{C=O}=1610\text{cm}^{-1}$, NMR: 二氮杂环上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.80(\text{s})\text{ppm}$, 2-氯苄基 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.70(\text{s})\text{ppm}$ 。

实施例 3: 3-苄基-1,2-二氢环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 J₁)的制备

将 0.03 摩尔原甲酸乙酯和 0.02 摩尔苄胺依次加入到 0.02 摩尔 2-氨基环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯的 40ml 十氢萘溶液中。将混合物回流 18 小时, 冷却并蒸除十氢萘。向残余物中加入无水乙醚并用冰冷却。一段时间后观察到有沉淀生成, 滤出沉淀, 用无水乙醚洗涤, 然后用乙醇重结晶得到 3-苄基环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮, 收率

58%；熔点：122 ℃；主要物理化学特征：红外： $\nu_{C=O}=1665\text{cm}^{-1}$ ，NMR：二氮杂环上 CH 质子的化学位移 $\delta=8.03(\text{s})\text{ppm}$ ，苄基上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=5.2(\text{s})\text{ppm}$ 。

该产物在乙醚中的溶解度较低，因此使用索格斯利特萃取器并将 0.01 摩尔 3-苄基环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮置于萃取器的套管中，然后将萃取器装在含有 0.02 摩尔氢化锂铝的 100ml 无水乙醚溶液的两颈烧瓶中。将混合物搅拌并回流 1.5 小时，直至索格斯利特萃取器套管中的产物完全溶解为止。水解后，用乙醚萃取，将得到的固体用乙醇重结晶得到 3-苄基-1,2-二氢环戊二烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮，收率 65%。熔点：156 ℃；主要物理化学特征：红外： $\nu_{C=O}=1605\text{cm}^{-1}$ ，NMR：二氮杂环上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.6(\text{s})\text{ppm}$ ，苄基上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.46(\text{s})\text{ppm}$ 。

实施例 4: 3-苄基-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮 (化合物 K_1) 的制备

将 0.03 摩尔原甲酸乙酯和 0.02 摩尔苄胺依次加入到 0.02 摩尔 2-氨基环庚三烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯的 40ml 十氢萘溶液中。将混合物回流 18 小时，冷却并蒸除十氢萘。向残余物中加入无水乙醚并用冰冷却。一段时间后观察到有沉淀生成，滤出沉淀，用无水乙醚洗涤，然后用乙醇重结晶得到 3-苄基环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮，收率 96%；熔点：124 ℃；主要物理化学特征：红外： $\nu_{C=O}=1660\text{cm}^{-1}$ ，NMR：二氮杂环上 CH 质子的化学位移 $\delta=8.06(\text{s})\text{ppm}$ ，苄基上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=5.2(\text{s})\text{ppm}$ 。

该产物在乙醚中的溶解度较低，因此使用索格斯利特萃取器并将 0.01 摩尔 3-苄基环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮置于萃取器的套管中，然后将萃取器装在含有 0.02 摩尔氢化锂铝的 100ml 无水乙醚溶液的两颈烧瓶中。将混合物搅拌并回流 1.5 小时，直至索格斯利特萃取器套管中的产物完全溶解为止。水解后，用乙醚萃取，将得到的固体用乙醇重结晶得到 3-苄基-1,2-二氢环庚三烯并[b]噻吩并[2,3-d]咪啉-4(3H)-酮，收率 75%。熔点：186 ℃；主要物理化学特征：红外：

$\nu_{\text{C=O}}=1610\text{cm}^{-1}$, NMR: 二氮杂环上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.63(\text{s})\text{ppm}$, 苄基上 CH_2 质子的化学位移 $\delta=4.40(\text{s})\text{ppm}$.