

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D495/14

A61K 31/435

/(C07D495/14,33

3:00,207:00,233:00)

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98808009.5

[43]公开日 2000年9月20日

[11]公开号 CN 1267303A

[22]申请日 1998.7.23 [21]申请号 98808009.5

[30]优先权

[32]1997.8.8 [33]DE [31]19734444.5

[86]国际申请 PCT/EP98/04633 1998.7.23

[87]国际公布 WO99/07711 德 1999.2.18

[85]进入国家阶段日期 2000.2.4

[71]申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72]发明人 G·斯泰纳 U·杜尔维伯 D·斯塔克

A·巴克 K·维克 H-J·泰申多夫

F·J·加西雅-拉多纳

F·埃姆林格

[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

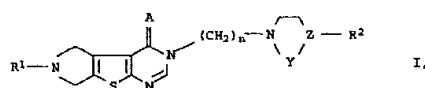
代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3-取代的 3,4,5,7-四氢吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物、它们的制备和作为 5HT 拮抗剂的用途

[57]摘要

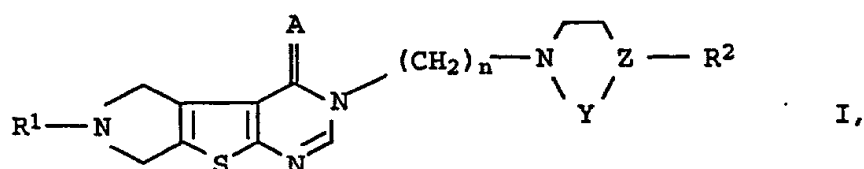
式 I 的 3-取代的 3,4,5,7-四氢吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物,其中各取代基具有说明书所述含义,它们的制备和作为药物的用途。



ISSN 1000-8-4274

## 权 利 要 求 书

1、式 I 的 3-取代的 3,4,5,7-四氢吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物



其中

$R^1$  是氢原子、 $C_1-C_4$ -烷基、乙酰基、苯基烷基  $C_1-C_4$  残基，其中的芳环是未取代的或者被卤素、 $C_1-C_4$ -烷基、三氟甲基、羟基、 $C_1-C_4$ -烷氧基、氨基、氰基或硝基取代，或者是羧酸  $C_1-C_3$ -烷基酯残基，

$R^2$  是苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，它们是未取代的或者被卤原子、 $C_1-C_4$ -烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 $C_1-C_4$ -烷氧基、氨基、一甲氨基、二甲氨基、氰基或硝基一取代或二取代，并且可以与一个苯核或一个 5 元或 6 元环稠合，该苯核可以被卤原子、 $C_1-C_4$  烷基、羟基、三氟甲基、 $C_1-C_4$ -烷氧基、氨基、氰基或硝基一取代或二取代，并且可以含有 1 个氮原子，该 5 元或 6 元环可以含有 1-2 个氧原子，

A 是 NH 或氧原子，

Y 是  $CH_2$ 、 $CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CH_2-CH_2$  或  $CH_2-CH$ ，

Z 是氮原子、碳原子或 CH，其中 Y 与 Z 之间的连接也可以是一双键，

n 是 2、3 或 4，

或其生理学上可耐受的盐。

2、如权利要求 1 所要求保护的化合物，其中

$R^1$  是氢、乙基、羧酸乙酯，

$R^2$  是邻甲氧基苯基、1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、2-甲基-1-萘基，



A 是氧原子,

Y 是  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

Z 是氮原子,

n 是 2 和 3。

3、如权利要求 1-2 所要求保护的化合物在药物制备中的用途。

4、如权利要求 3 所要求保护的用途, 用于抑郁症和有关病症的治疗。

5、如权利要求 1-2 所要求保护的化合物作为选择性  $5\text{HT}_{1\text{B}}$  和  $5\text{HT}_{1\text{A}}$  拮抗剂的用途。

6、如权利要求 5 所要求保护的用途, 其中除选择性血清素拮抗作用之外还补充有血清素再摄取的抑制作用。

## 说 明 书

3-取代的 3, 4, 5, 7-四氢吡咯并[3', 4':4, 5]噻吩并  
[2, 3-d]嘧啶衍生物、它们的制备和作为 5HT 拮抗剂的用途

本发明涉及新颖的 3-取代的 3, 4, 5, 7-四氢吡咯并[3', 4':4, 5]噻吩并[2, 3-d]嘧啶衍生物、它们的制备和用途, 用于制备药物的活性成分。

经典的抗抑郁剂以及更新的选择性血清素再摄取抑制剂(SSRIs)主要是通过抑制突触前神经末梢对递质的活性再摄取作用, 来发挥它们的抗抑郁作用。不幸的是, 在这种情况下, 抗抑郁作用仅在治疗后至少 3 周才发挥作用, 而且, 约 30%患者对疗法具有耐受性。

通过取消负结合而阻断突触前血清素自身受体, 可增加血清素的释放, 从而也增加了突触间隙中的瞬时递质浓度。这一递质浓度的增加被认为是抗抑郁作用的原理所在。这种作用机制不同于以前所公开的抗抑郁剂, 后者同时激活了突触前和躯体树突自身受体, 因此导致了仅在这些自身受体脱敏后才发挥作用。直接的自身受体阻断回避了这种效应。

按照目前的认识, 突触前血清素自身受体属于 5-HT<sub>1B</sub> 亚型(Fink 等《药理学文献》(Arch. Pharmacol.) 352 (1995), 451)。这一通过 5-HT<sub>1B/D</sub> 拮抗剂的选择性阻断作用增加了脑中血清素的释放: G. W. Price 等《行为脑研究》(Behavioural Brain Research) 73 (1996), 79-82; P. H. Hutson 等《神经药理学》(Neuropharmacology) 34 卷 4 期(1995), 383-392。

不过令人惊奇的是, 选择性 5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂 GR 127935 在全身给药后减少了皮层中血清素的释放。一种可能的解释是, 所释放的血清素刺激了缝际区中的躯体树突 5-HT<sub>1A</sub> 受体, 其抑制了血清素能神经元的发放速率, 从而抑制了血清素的分泌(M. Skingle 等《神经药理学》(Neuropharmacology) 34 卷 4 期(1995), 377-382,

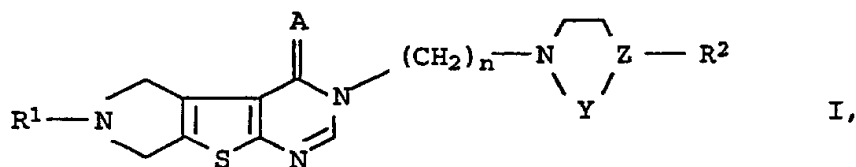
393-402)。

因此,一种回避起始血清素能区域中自身抑制作用的策略针对突触前 5-HT<sub>1B</sub> 受体的阻断。下列观察结果支持了这种假设: 5-HT<sub>1B</sub> 受体拮抗剂 GR 127935 增强了帕罗西汀对大鼠背侧缝际神经核中血清素释放的影响 (Davidson 和 Stamford 《神经科学快报》 (Neuroscience Letts.) 188 (1995), 41)。

第二种策略包括阻断两种类型的自身受体,也就是说,为了提高神经元发放,阻断 5-HT<sub>1A</sub> 受体,为了增加末端血清素释放,阻断 5-HT<sub>1B</sub> 受体 (Starkey 和 Skingle 《神经药理学》 33 (3-4) (1994), 393)。

因此, 5-HT<sub>1B/D</sub> 拮抗剂单用或与 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗组分合用应该更大程度地增加脑中血清素的释放,可能因此赋予抑郁和有关心理学病症疗法以优点。

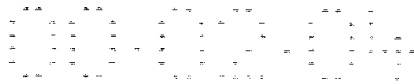
现已发现,式 I 的 3-取代的 3,4,5,7-四氢吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物



其中

R<sup>1</sup>是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、乙酰基、苯基烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>残基,其中的芳环是未取代的或者被卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、三氟甲基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氨基、氰基或硝基取代,或者是羧酸 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基酯残基,

R<sup>2</sup>是苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,它们是未取代的或者被卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氨基、一甲氨基、二甲氨基、氰基或硝基一取代或二取代,并且可以与一个苯核或一个5元或6元环稠合,该苯核可以被卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、羟基、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氨基、氰基或硝基一取代或二取代,并且可以含有1个氮原子,该5元或6元环可以含有1-2个氧原子,



A 是 NH 或氧原子,  
Y 是 CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>-CH,  
Z 是氮原子、碳原子或 CH, 其中 Y 与 Z 之间的连接也可以是一双键,

n 是 2、3 或 4,

或其生理学上可耐受的盐具有重要的药理学性质。

特别优选的化合物是其中

R<sup>1</sup> 是氢、乙基、羧酸乙基酯,

R<sup>2</sup> 是邻甲氧基苯基、1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、2-甲基-1-萘基,

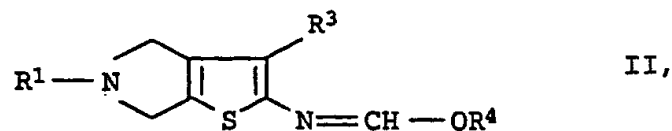
A 是氧原子,

Y 是 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

Z 是氮原子,

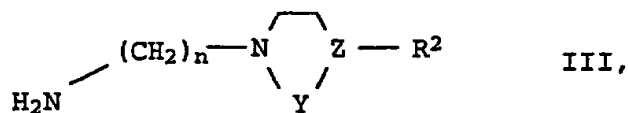
n 是 2 和 3。

新颖的式 I 化合物可以按照下列方法制备: 使式 II 化合物



其中 R<sub>1</sub> 具有上述含义, R<sup>3</sup> 是氰基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羧酸酯基, R<sup>4</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

与式 III 的伯胺反应,



其中 R<sup>2</sup> 具有上述含义,

然后必要的话以适当方式将所得化合物转化为一种生理学上可耐受的酸的加成盐。

反应宜在一种惰性有机溶剂中进行, 特别是一种低级醇, 例如甲醇或乙醇, 或者一种饱和环状醚, 特别是四氢呋喃或二噁烷。



为一种低级醇、例如乙醇，也可以通过柱色谱法纯化。

以常规方法能够将式 I 游离的 3-取代的 3,4,5,7-四氢吡咯并 [3',4':4,5] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶衍生物转化为含有化学计算量的适当的酸的溶液的酸加成盐。药学上可接受的酸的例子是盐酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、氨基磺酸、马来酸、富马酸、草酸、酒石酸或柠檬酸。

本发明因此也涉及治疗组合物，该组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐作为活性成分，此外还包含常规的赋形剂和稀释剂，还涉及该新颖的化合物用于控制疾病的用途。

该新颖的化合物可以以常规的口服或胃肠外、静脉内或肌内方式给药。

剂量取决于患者的年龄、身体状况和体重以及给药方式。通常，活性成分的每日剂量，口服为约 1 至 100mg/kg 体重，胃肠外给药为 0.1 至 10mg/kg 体重。

该新颖化合物可以以常规固体或液体药物剂型使用，例如不包衣的或（膜）包衣片、胶囊、药粉、颗粒、糖衣丸、栓剂、溶液、软膏、乳膏或喷雾剂。这些均按常规方法制备。为此，将活性成分与常规的药物助剂一起加工配制，例如片剂粘合剂、填料、防腐剂、片剂崩解剂、流动调节剂、增塑剂、润湿剂、分散剂、乳化剂、溶剂、缓释剂、抗氧化剂和/或助推气体（参考 H. Sucker 等：《药学工艺》 Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978）。以这种方法得到的给药剂型通常含有 1 至 99 重量%的活性成分。

作为合成新颖化合物所需原料的式 II 至 VI 物质是已知的，或者能够按照文献所述方法从适当的原料合成（F. Sauter 和 P. Stanetty《Monatsh. Chem.》106 (5) (1975) 1111-1116；K. Gewald 等《化学报告》（Chem. Ber.）99 (1966) 94-100；德国专利申请 19636769.7）。

该新颖的化合物对 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub> 和 5-HT<sub>1A</sub> 血清素受体具有高度亲和力。对这些受体的亲和力是大致相同的，至少处在相同的数量

级上。而且，某些新颖的化合物显示出良好的血清素再摄取抑制作用，这也是在大多数抗抑郁剂情况下所实现的原理。

这些化合物适合用作治疗病理学状态的药物，在这些病理学状态中，血清素浓度降低了，并且在治疗范围内，人们希望有针对性地阻断 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 突触前受体的活性，与此同时对其他受体没有巨大影响。这种类型的病理学状态的一个例子是抑郁症。

本发明化合物也可有利于治疗中枢神经引起的情绪障碍，例如季节性情感障碍和忧郁症。这些也包括焦虑状态，例如一般性焦虑、惊恐发作、恐社会症(sociophobia)、强迫性神经机能病和创伤后紧张症状；记忆障碍，包括痴呆、健忘和与老化有关的记忆丧失；和精神性进食障碍，例如神经性食欲缺乏和神经性食欲过盛。

另外，该新颖的化合物可有利于治疗血催乳素过多等内分泌紊乱，和血管痉挛（尤其是脑血管）、高血压和与运动性及分泌失调有关的胃肠道机能紊乱。另一应用领域为性功能障碍。

下列实施例用以阐述本发明：

#### A 原料的制备

##### a) 2-氨基-3,5-二乙酯基-4,6-二氢噻吩并[3,2-c]吡咯

向 23.6g (150mM) 3-吡咯烷酮-1-羧酸乙酯(Kuhn, Osswald: 《化学报告》89, 1435 (1956))的 60ml 乙醇溶液中加入 16.1ml (150mM) 氰基乙酸乙酯和 4.8g (150mM) 硫粉，然后在高效搅拌和氮气下，滴加 15.6ml (112mM) 三乙胺。混合物然后在室温下搅拌过夜。混合物浓缩后，将残余物溶于 70ml 乙酸乙酯，在搅拌下使其结晶。冷却后，用吸滤法滤出晶体，用少量冷的乙酸乙酯洗涤。分离得到 13.2g (31%) 产物，熔点为 154 - 156°C。

##### b) 2-乙氧基亚甲基氨基-3,5-二乙酯基-4,6-二氢噻吩并[3,2-c]吡咯

向 1.4g (4.8mM) 2-氨基-3,5-二乙酯基-4,6-二氢噻吩并[3,2-c]吡咯的 14ml 原甲酸三乙酯溶液中加入 0.3ml 乙酸酐，在氮气下回流 1 小时。混合物然后在 80°C 旋转蒸发器中完全蒸发。分离

得到 1.6g (99%)粗产物, 为粘性的油, 它对下一步反应来说是足够纯净的。

c) 3-(2-羟乙基)-6-乙酯基-3, 4, 5, 7-四氢吡咯并[3', 4':4, 5]噻吩并[2, 3-d]嘧啶-4-酮

向 15.5g (46mM) 2-乙氧基亚甲基氨基-3-乙酯基-5-乙基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶的 250ml 乙醇溶液中加入 13ml (215mM)乙醇胺, 回流 3 小时。混合物然后冷却, 在冰浴中搅拌。用吸滤法滤出所沉淀的微细固体, 用冷的乙酸乙酯洗涤。分离得到 5.5g (36%)淡棕色产物。熔点为 243 - 245℃。

d) 3-(2-氯乙基)-6-乙酯基-3, 4, 5, 7-四氢吡咯并[3', 4':4, 5]噻吩并[2, 3-d]嘧啶-4-酮

将 5.5g (17.8mM) 3-(2-羟乙基)-6-乙基-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢吡啶并[3', 4':4, 5]噻吩并[2, 3-d]嘧啶-4-酮的 50ml 1, 2-二氯乙烷溶液加热回流(缓慢溶解), 然后滴加 2ml (27mM)亚硫酸氯的 10ml 1, 2-二氯乙烷溶液。混合物回流 1 小时, 然后浓缩, 在少量二氯甲烷中搅拌, 用吸滤法滤出固体。分离得到 5.4g (92%)产物, 它对下一步反应来说是足够纯净的, 熔点为 169 - 171℃。

e) N-(1-萘基)哌嗪

向 5.4g (24.2mM)乙酸钨和 14.7g (48.3mM)三邻甲苯基磷在 500ml二甲苯中的混合物中加入 83.2g (966mM)哌嗪、38.0g (339mM)叔丁醇钾和 50.0g (241mM) 1-溴萘, 混合物在高效搅拌、氮气下回流 10 小时。混合物然后用二氯甲烷稀释, 滤出不溶性残余物, 滤液浓缩。粗产物用柱色谱法(硅胶, 移动相为 THF/甲醇/氨 85/13/2)纯化。分离得到 21.5g (42%)产物, 熔点为 84 - 86℃。

f) N-(2-甲基-1-萘基)哌嗪

向 13.0g (82.7mM) 1-氨基-2-甲基萘的 100ml 氯苯溶液中加入 14.7g (82.7mM)双(2-氯乙基)胺 x HCl, 在氮气下回流 90 小时。混合物然后浓缩, 在 pH=9 下使其在二氯甲烷与水之间分布, 干燥并浓缩有机相。粗产物用柱色谱法(硅胶, 移动相为 THF/甲醇/氨

85/13/2) 纯化。分离得到 11.6g (62%) 产物。

g) 4-哌嗪-1-基异喹啉

将 4.51g (21.7mM) 4-溴异喹啉、4.65g (25.0mM) 哌嗪-N-羧酸叔丁酯、0.1g (0.11mM) 三(二亚苄基酮)二钨、0.11g (0.18mM) 2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘和 2.92g (30.4mM) 叔丁醇钠在 50ml 甲苯中混合, 在 75℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物加入到冰/氯化钠中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂。产物结晶出来, 用吸滤法滤出, 用戊烷洗涤。得到 5.5g (81%) 被 Boc 保护的哌嗪(熔点: 111℃)。将 5.2g (16.6mM) 该物质溶于 17ml 二氯甲烷, 在 0℃ 下用 17ml 二氯甲酮缓慢溶解, 再在 0℃ 下缓慢加入 17ml (0.22mM) 三氟乙酸。混合物在 0℃ 下搅拌 4 小时, 倾入冰水中, 用二氯甲烷萃取。过滤含水相, 调节其为碱性, 用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥, 并基本上除去溶剂后, 用二乙醚稀释, 用盐酸乙醚溶液沉淀出盐酸盐。得到 3.2g (67%) 产物, 熔点为 293 - 294℃。

进一步如步骤 e)、f) 和 g) 制备文献中没有公开过的哌嗪衍生物(见实施例)(也参照德国专利申请 19636769.7)。

B 终产物的制备

实施例 1

3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

向 1.6g (4.8mM) 2-乙氧基亚甲基氨基-3,5-二乙酯基-4,6-二氢噻吩并[3,2-c]吡咯的 25ml 乙醇溶液中加入 1.1g (4.8mM) 1-(2-氨基乙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪, 回流 2 小时。混合物然后在旋转蒸发器中浓缩, 粗产物用柱色谱法(硅胶, 移动相为二氯甲烷/甲醇 96/4) 纯化。从乙酸乙酯中重结晶后, 分离得到 1.1g (47%) 产物, 熔点为 153 - 155℃。

实施例 2

3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-萘-1-基六氢-1,4-二氮杂

草-1-基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

向 1.0g (3.0mM) 3-(2-氯乙基)-6-乙酯基-3,4,5,7-四氢吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮的 40ml 二甲苯溶液中加入 0.7g (3.0mM) N-(2-甲氧基-1-萘基)哌嗪和 0.5g (3.6mM) 微细粉碎的碳酸钾, 在氮气下共回流 70 小时。混合物然后在减压下浓缩, 在 pH=10 下使残余物在二氯甲烷与水之间分布。有机相干燥并浓缩, 粗产物然后用 MPLC (移动相为甲醇/二氯甲烷) 纯化。用盐酸乙醚溶液从产物的丙酮溶液中沉淀出来 0.6g (38%) 盐酸盐, 熔点为 160°C (分解)。

#### 实施例 3

3,4,5,7-四氢-3-[2-(4-(1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮 x 2HCl x 2H<sub>2</sub>O

向 80ml 浓盐酸和 80ml 水的混合物中加入 9.4g (18.7mM) 3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 然后回流 7 小时。反应混合物倾入冰水中, 用浓氢氧化钠溶液调 pH=10, 用二氯甲烷萃取两次。有机相干燥并浓缩, 粗产物然后用柱色谱法(硅胶, 移动相为二氯甲烷/甲醇 90/10) 纯化。分离得到 2.4g (30%) 产物, 将其溶于乙酸乙酯, 转化为盐酸盐, 熔点为 288-290°C (分解)。

#### 实施例 4

3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-(1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮 x 2HCl x 3H<sub>2</sub>O

向 1.5g (3.5mM) 3,4,5,7-四氢-3-[2-(4-(1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮的 30ml 四氢呋喃溶液中加入 0.68ml (8.5mM) 碘乙烷和 0.5g (3.5mM) 微细粉碎的碳酸钾, 回流 3 小时。混合物然后倾入冰/水中, 用氨调 pH=9, 用二氯甲烷萃取两次。有机相干燥并浓缩, 粗产物然后用柱色谱法(硅胶, 移动相为二氯甲烷/甲醇 95/5) 纯化。分离得到 0.4g (25%) 产物, 将其溶于乙酸乙酯, 转化为盐酸盐, 熔点为 202-204°C (分解)。



吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

18、3,4,5,7-四氢-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-3,4-脱氢-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

19、3,4,5,7-四氢-3-[2-(4-萘-1-基-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

20、3,4,5,7-四氢-3-[2-(4-(2-甲氧基-1-萘基-3,4-脱氢-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

21、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

22、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-(2,3-二甲基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

23、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-(2-氯苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

24、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-嘧啶-2-基-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

25、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-吡啶-2-基-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

26、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-喹啉-2-基-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

27、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

28、3,4,5,7-四氢-6-乙基-3-[3-(4-嘧啶-2-基-1-哌嗪基)丙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

29、3,4,5,7-四氢-6-甲基-3-[2-(4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

30、3,4,5,7-四氢-6-甲基-3-[2-(4-(2-氟苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

31、3,4,5,7-四氢-6-甲基-3-[2-(4-异喹啉-4-基-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

32、3,4,5,7-四氢-6-甲基-3-[2-(4-萘-1-基-3,4-脱氢-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

33、3,4,5,7-四氢-6-乙酰基-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

34、3,4,5,7-四氢-6-乙酰基-3-[2-(4-(2-甲基-1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

35、3,4,5,7-四氢-6-苄基-3-[2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

36、3,4,5,7-四氢-6-(4-硝基苯基-2-乙基)-3-[2-(4-(1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

37、3,4,5,7-四氢-6-(4-氨基苄基)-3-[2-(4-(2-甲基-1-萘基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

38、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-甲基苯基)-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 熔点 152℃

39、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-氯苯基)-1-哌嗪基)丙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 熔点 172℃

40、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-苯基-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

41、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-萘-1-基-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

42、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-(2-萘-1-基-3,4-脱氢-1-哌啶基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

43、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[3-(4-(2-氟基苯基)-1-哌嗪基)丙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 熔点 190℃

44、3,4,5,7-四氢-6-乙酯基-3-[2-(4-二氢化茛-4-基-1-哌嗪基)乙基]吡咯并[3',4':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 熔点 149℃