〔19〕中华人民共和国专利局

〔51〕Int.Cl.⁴
C07D 335/06

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 85 1 03105 A

CN 85 1 03105 A

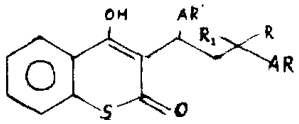
〔43〕公开日 1986年10月22日

〔21〕申请号 85 1 03105
〔22〕申请日 85.4.25
〔71〕申请人 里昂利发制药厂
地址 法国里昂69008圣·罗曼大街34号
〔72〕发明人 让·雅克·贝特朗
〔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 辛敏忠 顾柏棣

〔54〕发明名称 羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮衍生物的制备方法

〔57〕摘要

本发明有关羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮，用下式表示：



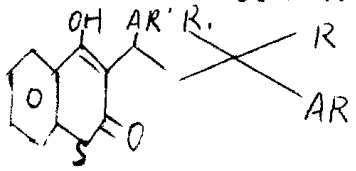
其中当R_1是氢时，R与AR′可以形式一个四氢萘环基；当R_1是氢时，R是一个羟基；AR是一个被卤素取代或未取代的联二苯基或苯氧基苯基，而AR′是一个被取代或未取代的苯基，它可以与R形成一个四氢萘环基或一个噻吩基。

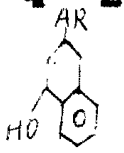
这些化合物具有一系列有趣的性质，特别是可以利用来作杀鼠剂。

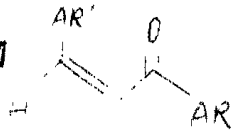
242/8603920/12

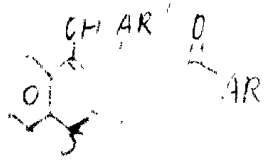
北京市期刊登记证第1405号

权　利　要　求　书

1.一种制造羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮衍生物的方法，该衍生物具有下列分子式：

式中R_1是氢，R和AR'可以是一个四氢萘基环；R和R_1可以是一个羰基；当R是氢时，R_1可以是羟基；AR是一个联二苯基或苯氧基苯基或一个被卤素取代的苯氧基苯基；AR'是一个苯基或一个噻吩基或当R_1为氢时可以与R形成一个四氢萘环基。其特征是它是由羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮与含有下式的化合物反应得到的，

其中AR'和R形成四氢萘基；当RR_1是羰基时它与具下列通式的一个化合物

反应；当R＝H和R_1＝OH时这些化合物是通过具有分子式

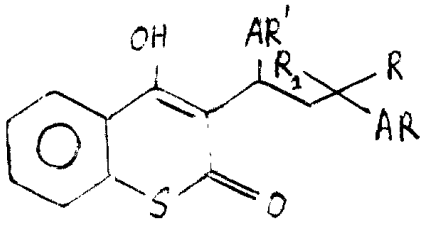
的化合物还原得来的。

说　　明　　书

羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮衍生物的制备方法

本发明有关式（Ⅰ）所示的羟基－4－2H－1－苯－并噻喃－2－－酮及它们的制备和含有它们的组合物。

这些化合物用下式表示：

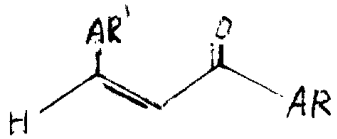


（Ⅰ）

其中R可以是与AR'结合成四氢萘环基；当R_1是氢时，R和R_1可以是羰基；当R_1是氢时，R可以是一个羟基；AR可以是一个被卤素取代或未取代的联二苯或苯氧基苯，AR'是一个取代或未取代的苯基，它可以与R成为一个四氢萘环基或一个噻吩基。

这些化合物可以根据下述的一个或另外的方法制备。

当式（Ⅰ）中的RR_1 ═O时，产物是由羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮与式（Ⅱ）化合物反应得到：



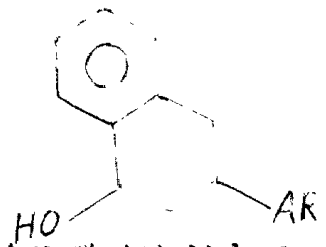
（Ⅱ）

这个反应在有溶剂如：乙醇、二噁烷等，与一个缩合剂哌啶存在下，沸腾若干小时。

当式（Ⅰ）中R═H、R_1 ═OH时，用甲醇、二甲基甲酰胺或二者之一与水混合液作溶剂，借助氢硼化钠还原而得到这类化合物。其中式（Ⅰ）的化合物RR_1 ═O。

当R与AR'是一个四氢萘环基和R_1是氢时，式（Ⅰ）中相应的化

合物是羟基－4－2H－1－苯并噻嗪－2－酮与下式的化合物反应制备的：



（Ⅲ）

反应（Ⅲ）在含硫酸的醋酸溶剂中于20℃－150℃间进行。

当R＝OH或R和AR'是一个四氢萘环基，和R_1是氢时，这类化合物以一种非对映异构体的混合物形式存在，这在薄层层析或高压液相层析中显示出来。

本发明的产品具有很多令人感兴趣的性质。特别是作为抗凝固剂的作用。这在杀野生鼠（学名：Rattus Norvegious）试验中充分显示出来。

为此，含剂量50ppm 被研究物的淀粉和面粉混合物作为诱饵测试。每3天喂成年雄的或雌的鼠一次这种诱饵。通过测定其死亡率来检验其效率。结果见下面表Ⅰ中。

表 Ⅰ

对鼠Rattus Norvegicus（一种对杀鼠灵敏感品系）的致死活性

化合物	剂量	处理时间	死亡率
1	50ppm	3天	10/10
2	50ppm	3天	10/10
3	50ppm	3天	10/10
4	50ppm	3天	10/10
5	50ppm	3天	10/10
6	50ppm	3天	10/10
7	50ppm	3天	10/10
8	50ppm	3天	10/10

（杀鼠灵（coumafène）=羟基－4－（苯基－1－氧代－3－丁基）－3－2H－1苯并噻喃－2－酮）

这些化合物只处理一天也导致大鼠100%地死亡。这在下面的表Ⅱ中已示。

另一方面，经试验证实本发明的噻喃衍生物（如：式Ⅰ）优于相应的吡喃衍生物，显示出意想不到的效果。事实上，已经知通了在3位上被

表 Ⅱ

对大鼠（Rattus Norvegious 对杀鼠灵敏感品系）的致死活性			
化合物	剂 量	处理时间	死亡率
1	50ppm	1 天	10/10
2	50ppm	1 天	10/10
3	50ppm	1 天	10/10

取代的羟基－4－香豆素衍生物是一类具有很强抗维生素K效能。从而被用来作杀鼠剂。门茨尔（Mentzer）的工作（生化简报25期，379－383页 Bull. Soc. Chim. Biol. 25. Pages 379－383，1943）从另一个角度指出：败坏翘摇素（dicoumarol）的杂环中的氧被硫代替后生成了一个不活泼的产物。这结果已为杀鼠灵(coumafène)和它的含硫同系物硫杀鼠灵所证实。下面表Ⅲ再汇集其结果。

表 Ⅲ

对大鼠（Rattus Norvegious 对杀鼠灵敏感品系）的致死活性			
化 合 物	剂量	时间	死亡率
杀鼠灵（coumafène）	250ppm	3天	8／10
硫杀鼠灵（thiocoumafène）	250ppm	3天	5／10

根据例1，与其含氧相等量的（A）比较，（溴－4'－联二苯－

4）－3，四氢－1－2－3－4－萘基－1)－3，羟基－4，2H－1－苯并噻喃－2－酮有明显优于A的活性。对Rattus rattus（一种能抗杀鼠灵的品系）；Mus musculus（一种对杀鼠灵敏感的品系）和另一种Mus musculus（一种抗杀鼠灵的品系）进行药物试验，其结果见下列三个表：

表Ⅳ

对Rattus Rattus 的抗杀鼠灵试验			
化合物	剂　量	用药时间	死亡率
1	5ppm	2　天	20/20
A	5ppm	2　天	11/20

表Ⅴ

对Mus musculus（对杀鼠灵敏感品系）的抗杀鼠灵试验			
化合物	剂　量	用药时间	死亡率
1	5 ppm	7 天	20／20
A	5 ppm	7 天	15／20

表Ⅵ

对Mus musculus（抗杀鼠灵品系）的抗杀鼠灵试验			
化合物	剂　量	用药时间	死亡率
1	5 ppm	7 天	10／10
A	5 ppm	7 天	7／10

上述表中的读数表明与分子式（Ⅰ）相应的化合物，由于有苯并噻喃环与其它苯并吡喃相比有较高的活性。

另一个意想不到的效果就是本发明的化合物与它们含氧的同系物相

比毒性要小。特别是对非啮齿动物毒性要小。作为例子，下面叙述一个在小猎兔犬（Beagle）上的试验：

给三只猎犬每日口服50mg／kg的例1化合物。另一组三个猎犬以同样方式每日用同样剂量的化合物A。生物检查就是与达到300秒存活时间之对照的存活时间（le temps de Quick）。图1的曲线表示猎犬存活时间延长的效果。以秒为单位的存活时间作为纵轴（TQs），以天为单位的药物处理时间作为横轴（j）。曲线1，2和3为化合物A的效率；4，5，6为化合物1的效率。字母M为动物死亡的时间。

而且，用化合物A处理犬的试验表明，随着存活时间的增加，犬死亡也很快，以致于无法解毒抢救。相反对化合物1，存活时间增加和临床状态的恶化都是逐渐进行的。当存活时间达到300秒时，我们有时就用一种古典的治疗方法。用维生素K来抢救。可以用口服来代替5mg／kg的静脉注射。三只犬的情况表明经过抢救存活时间又很快地最终回到正常值上来。

本发明的化合物，特别是例1的化合物组成了杀鼠剂成分中的抗凝结活性物质，而与被啮齿类可消耗的一种载体物质结合。

下面举例说明，但本发明并不受此限制。例1：〔（溴－4'－联二苯基－4）3－四氢－1，2，3，4－萘基－1〕－3，羟基－4，2H－〔1〕－苯并噻喃－酮－2，$C_{25}H_{23}BrO_3S$（式1），分子量＝539.34。

把含有14·2克（0·08摩尔）的氢基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮和30·2克（0·08摩尔）的溴－4'联二苯基－4）－3－四氢－1，2，3，4－萘酚－1的溶液在110℃下加到60毫升的醋酸当中。然后加2·6毫升浓硫酸，继续加热3个小时。冷却后把反应液倒入水中。然后用乙醚萃取。乙醚液用稀苏打水洗涤；析出不溶性油相来，然后用10N的盐酸再提取。用乙酸乙酯萃取后，蒸发浓缩，然

后把得到的油相通过一个硅胶柱层析，再用氯仿洗脱，所得溶液在甲苯中再结晶。可以得到9·5克（所得率为22%）的白色固体。

$_{r}C=O$：1600－1620 cm^{-1}。

重量分析：

	碳%	氢%	溴%	硫%	氧%
计算值	69·01	4·30	14·81	5·94	5·93
测定值	68·97	4·15	14·85	5·82	

薄层层析的检测表明两种异构体的比例有变化，而其中一种占大部分。熔点水平是较平缓的。本产品熔点（PFG）为203—227℃。通过纯化可以分离两部分异构体。占大部分的异构体在甲苯中重结晶。熔点为227—230℃。占小部分的则熔点为209—221℃。

例2：〔（溴－4'－苯氧基）－4－苯基）－3，四氢－1，2，3，4－萘基－1〕－3－羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮。$C_{31}H_{29}BrO_3S$（见式2）分子量＝555.47。

从6克（0·015摩尔）的〔（溴－4'－苯氧基）－4－苯基，四氢－1，2，3，4－萘酚基－1和2·7克的（0·015摩尔）的羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮制备例1。正已烷处理后得到一种固体。其熔点：95－105℃。$IR_{r}C=O$：1595。

重量分析：	碳%	氢%	氯%	氧%	硫%
计算值	67·03	4·17	14·39	8·64	5·77
测定值	67·22	4·23	14·09		5·79

例3：〔（氯－4'－联二苯基－4）－3－四氢－1，2，3，4－萘酚基－1〕－3，羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻喃－酮－2（见式3）　$C_{31}H_{29}ClO_3S$，分子量＝495.01。

按例1，从7克（0·04摩尔）的羟基－4－2H－1－苯并噻喃－2－酮和13·4克（0·04摩尔）的（氯－4'－联二苯－4）－3，

四氢－1，2，3，4－萘酚－1制备。在乙酸乙酯中提纯后得到一种白色的固体熔点（PFG：）为220－222℃，IR$_{r}$C＝0：1590。

重量分析：

	碳%	氢%	氮%	氧%	硫%
计算值	75·21	4·68	7·16	6·46	6·48
测定值	75·19	4·72	7·02		6·20

例4：〔（溴4'－联二苯基－4）－3，氧化－3，苯基－1〕丙基－3－羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻嗪－酮－2（见式4）

$C_{30}H_{21}BrO_3S$，分子量＝541，45。

把5克（0·020摩尔）的羟基－4－2H－1－苯并噻嗪－酮－2和9·1克（0·025摩尔）的（溴－4'－联二苯基－4）－3，苯基－1－丙烯酮－3加于50毫升含0·4毫升哌啶的乙醇中。使这悬浮液回流，再加入需要量的二噁烷。然后混合液再回流6小时。冷却到室温，再使不熔部分脱水，过滤。充分冷却不熔物与液滤。形成的沉淀再干燥并经过硅胶柱提纯，然后在甲苯中重结晶。最后得到一种透明的固体。熔点（PFG）为169－171℃，IRrC＝0－1580。

重量分析：

	碳%	氢%	溴%	氧%	硫%
计算值	66·54	3·91	14·76	8·87	5·92
测定值	66·43	3·82	14·73		5·80

例5：〔（溴－4'－联二苯基－4）－3，羟基－3，苯基－1〕丙基－3－羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻嗪－酮－2（见式5）

$C_{30}H_{20}BrO_3S$，分子量＝543，46。

把7·9克（0·0146摩尔）的例4产品，70毫升的乙醇，1·7克（0·043摩尔）的苏打片置于250毫升的反应器中。在30℃下以每次1·1克（0·0292摩尔）的小份额加入氢硼化钠。将其放在

30－35℃下2小时。将其过滤，滤液倒入水－浓盐酸混合液（600毫升－30毫升）。然后用硅胶柱提纯，用125：75：25的环已烷－氯仿－甲醇混合液洗脱。再使得到的白色沉淀脱水干燥。熔点：110－120℃，IRrC＝0：1600。

重量分析：

	碳%	氢%	溴%	氧%	硫%
计算值	66·30	4·27	14·71	8·83	5·90
测定值	66·25	4·28	14·82		5·86

例6：〔（氯－4'－联二苯基－4）－3，氧代－3，苯基－1〕丙基－3－羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻嗪－酮－2（见式6）$C_{30}H_{21}ClO_3S$，分子量＝496，99

根据例4从8·7克（0·0273摩尔）的氯－4'－联二苯基－4）－3，苯基－1－丙烯酮－3和5·3克（0·03摩尔）的羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻嗪－酮－2制备。在甲苯中纯化后得到一种白色固体。熔点为171－173℃，IRrC＝0：1590。

重量分析：

	碳%	氢%	氯%	氧%	硫%
计算值	72·50	4·26	7·13	9·66	6·45
测定值	72·76	4·37	7·25		6·21

例7：〔（氯－4'－联二苯基－4）－3，羟基－3，苯基－1〕丙基－3，羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻嗪－酮－2（见式7）$C_{30}H_{29}ClO_3S$．分子量＝499。

根据例5从8克（0·0161摩尔）的例6的产品，1·9克（00474摩尔）的苏打片，50毫升二甲基甲酰胺，10毫升的水和1·2克（0·0322摩尔）的氢硼化钠制备。分离出一种淡灰褐色的产品。其熔点为105－125℃（分解温度）。IRrC＝0：1585。

重量分析：

	碳%	氢%	氯%	硫%	氧%
计算值	72·20	4·65	7·11	6·42	9·62
测定值	72·24	5·01	7·17	6·21	

例8：〔（溴－4'－联二苯基－4）－3，氧代－3（噻吩基－2）－1〕丙基－3，羟基－4－2H－〔1〕－苯并噻喃－酮－2（见式8）$C_{28}H_{19}BrO_3S_2$，分子量＝547.47。

根据例4从11克（0·03摩尔）的（溴－4－联二苯基－4）3－（噻吩基－2）－1－丙烯酮－3和5·8克（0·033摩尔）的羟基－4－2H－〔1〕苯并噻喃－酮－2制备的。在乙酸中重结晶得到一种白色的固体。其熔点为140－145℃。IRrC＝0：1600。

重量分析：

	碳%	氢%	溴%	硫%	氧%
计算值	61·42	3·50	14·60	11·71	8·77
测定值	61·65	3·52		12·00	

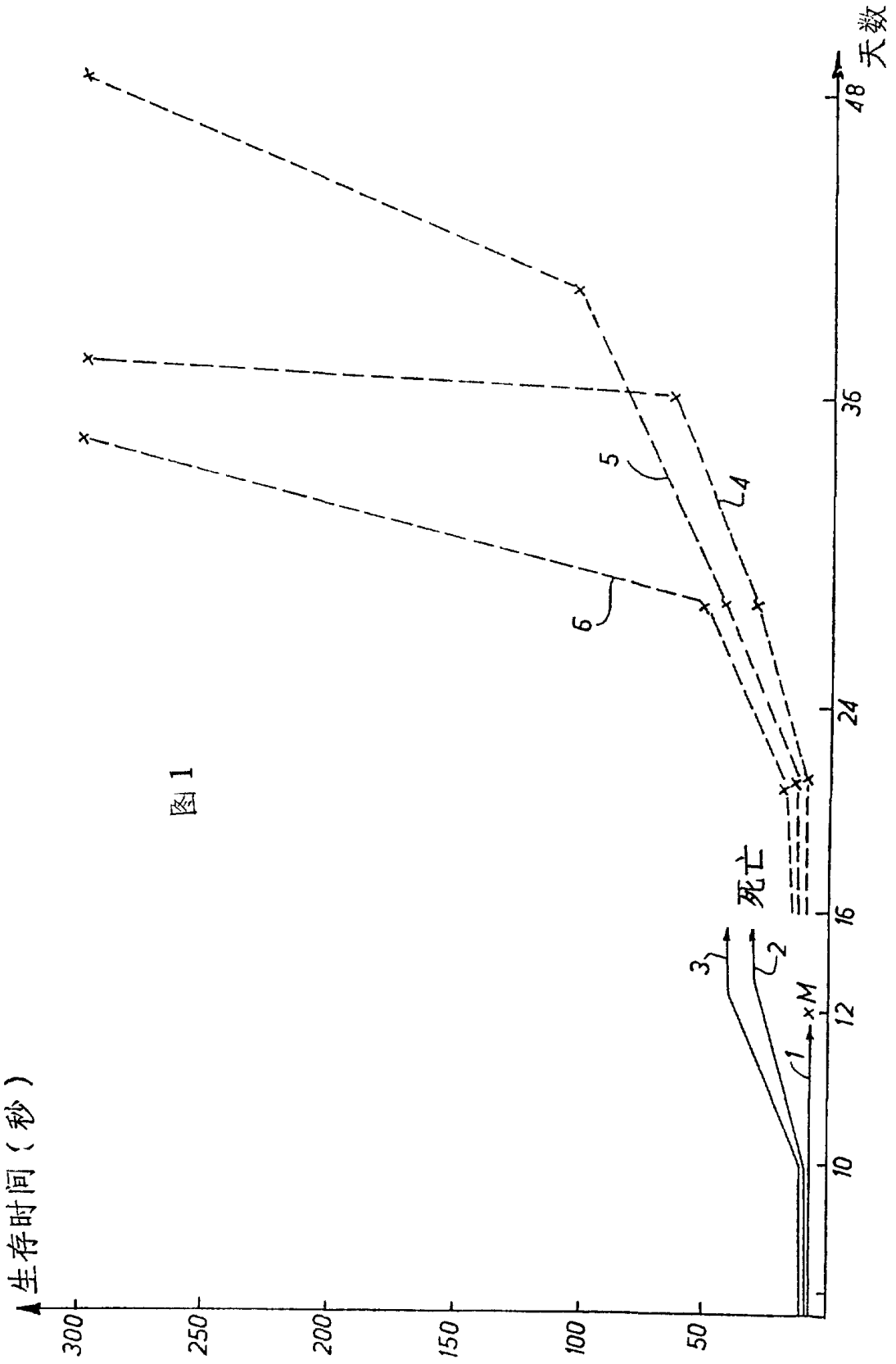
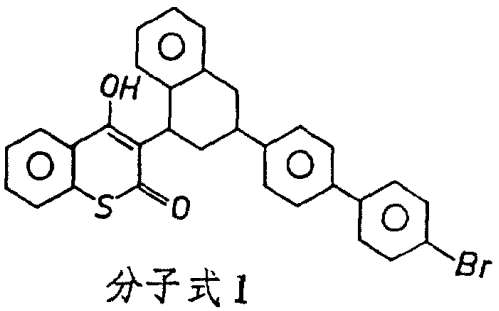
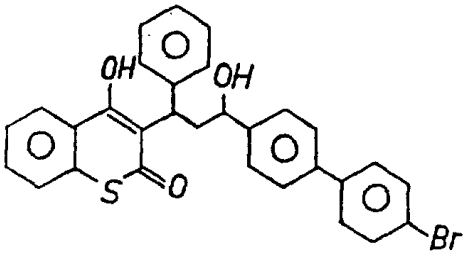


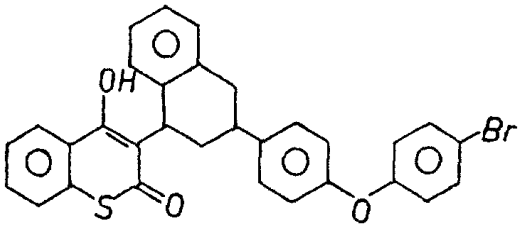
图 1



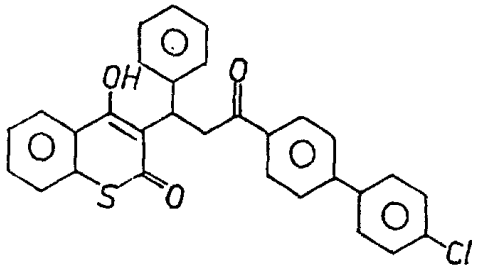
分子式1



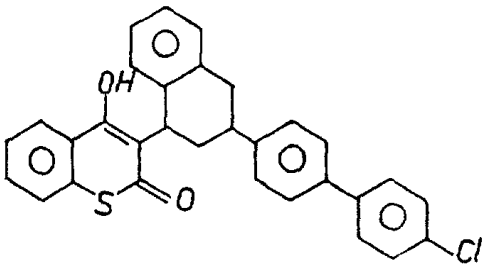
分子式5



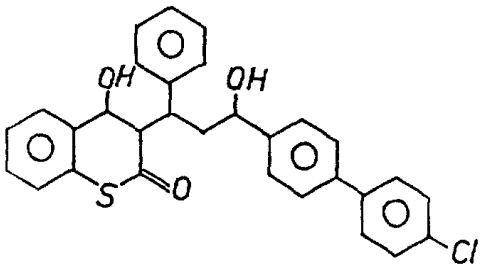
分子式2



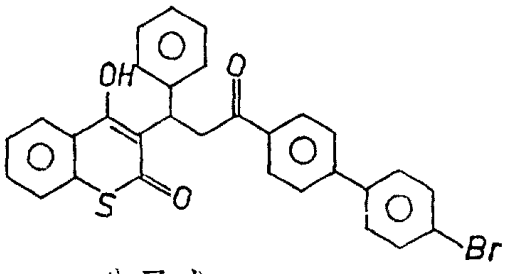
分子式6



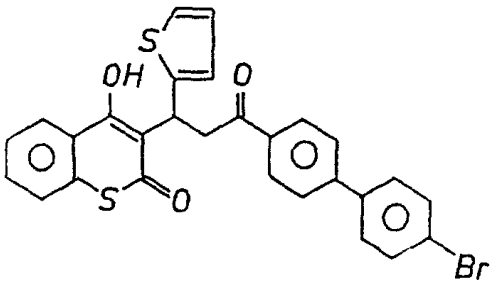
分子式3



分子式7



分子式4



分子式8

图2