

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 163–167 (1984)

Einfluß der S-Oxidation auf die anticoagulante Wirkung von Thioanaloga des Warfarins

Klaus Rehse* und Dieter R  ther**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 27. Dezember 1982

Methylmercapto- und Butylmercaptoderivate des Warfarins sowie die entsprechenden Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen werden dargestellt. Die anticoagulanten Wirkungen sind nur wenig geringer als die der Leitsubstanz. Die S-Oxide zeigen einen raschen Wirkungseintritt und eine im Vergleich zu Warfarin verkürzte Wirkungsdauer.

S-Oxidation and Anticoagulant Activity of Thioanalogs of Warfarin

Methylthio and butylthio compounds analogous to warfarin and their sulfinyl and sulfonyl derivatives were synthesized. Their anticoagulant activities are nearly equal to that of warfarin. The anticoagulant effect of the S-oxides shows a very quick onset and a duration of 12–24 h only.

Kürzlich haben wir über den Einfluß der S-Oxidation auf die anticoagulante Wirkung von Thioanaloga des Phenprocoumons berichtet¹⁾. Hier konnten Verbindungen erhalten werden, die bei gleicher Wirkungsstärke wie Phenprocoumon eine deutlich kürzere Wirkung aufwiesen. Da diese Veränderung im pharmakokinetischen Verhalten von therapeutischem Interesse ist, haben wir geprüft, ob sich dieser Effekt auch bei den entsprechenden Analoga des Warfarins zeigen läßt, das im angelsächsischen Sprachraum in der Therapie thromboembolischer Erkrankungen dem Phenprocoumon vorgezogen wird.

Die gewünschten Verbindungen wurden nach dem in Abb. 1 gezeigten Syntheschema erhalten. Die als letzter Syntheseschritt durchzuführende *Michael*-Addition mißlang zunächst unter den dafür üblichen Bedingungen. Erst die in seltenen F  llen²⁾ durchgeführte Verschmelzung der Reaktanden führte zum Erfolg. Die Verbindungen **4d** und **4f** wurden durch Oxidation von **4b** dargestellt, da es nicht möglich war, die für **4d** und **4f** erforderlichen Benzalacetone zu synthetisieren.

Die in Tab. 1 aufgeführten Daten für die der jeweiligen Thiogruppierung benachbarten aliphatischen Protonen charakterisieren eindeutig die unterschiedlichen Oxidationsstufen, während die Multiplizität und Lage des 1'-Protons die gelungene *Michael*-Addition beweisen. Im Lösungsmittel Pyridin wird für die Methylgruppe in 4'-Position stets nur ein Signal bei etwa 1.88 ppm gefunden. Hieraus ist abzuleiten, daß in diesem Lösungsmittel nur eines der drei möglichen Tautomere vorliegt. Das ¹³C-NMR-Spektrum von **4a** im gleichen Lösungsmittel zeigt oberhalb von 161 ppm keine Signale, so daß hier wie beim Warfarin selbst eine cyclische Hemiketalform vorliegt. Auch massenspektrometrisch

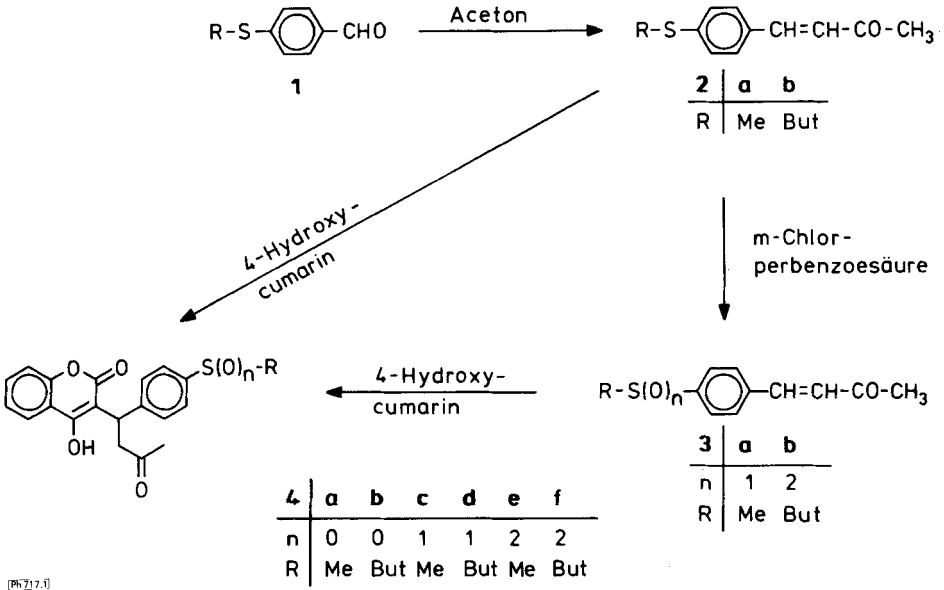


Abb. 1: Synthese von Thioanaloga des Warfarins

Tab. 1: NMR-Daten und anticoagulante Effekte von **4a-f** nach einmaliger oraler Verabreichung von 1.25 mg/kg an Ratten

Prothrombinspiegel < 15 % wurden mit ++, zwischen 15 % und 25 % mit + und Spiegel > 25 % mit – gewertet.

Nr.	δ [ppm]		H-1'	CH ₂ -4'	Prothrombinspiegel nach [h]		
	-S(O) _n -Me	-S(O) _n -CH ₂ -			12	24	36
4a	2.51		4.56	1.86	–	+	–
4b		2.45	4.52	1.88	+	+	–
4c	2.62		4.56	1.87	++	+	–
4d		2.75	4.67	1.86	+	–	–
4e	3.14		4.65	1.88	+	–	–
4f		3.16	4.68	1.88	+	–	–

können die Substanzen vom Typ **4** gut charakterisiert werden. Zwar ist der Molpeak meist nur schwach ausgeprägt, jedoch wird die jeweilige Oxidationsstufe durch einen intensiven M-28- (**4b**) bzw. M-43-Peak (**4a**, **4e**, **4f**) aufgezeigt.

Die Sulfinylverbindungen **4c** und **4d** zeigen die für Sulfoxide charakteristische⁴⁾ Abspaltung eines Hydroxylradikals, die bei den anderen Verbindungen vom Typ **4** nicht beobachtet wird. In ihren anticoagulanten Wirkungen reichen die Thioanaloga des Warfarins knapp an die Leitsubstanz heran. Man entnimmt den in Tab. 1 summierten Daten, daß die Wirkung der S-Oxide **4c-f** schneller eintritt als die der Mercaptoverbin-

dungen **4a** und **4b**. Die interessanteste Verbindung ist das Methylsulfinylderivat **4c**, bei dem die gewünschten pharmakokinetischen Effekte mit einer hohen pharmakodynamischen Effizienz gepaart sind. Es soll daher untersucht werden, ob die gegenüber dem Warfarin günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften mit einer geringeren Proteinbindung und damit auch geringeren Empfindlichkeit gegenüber Arzneimittelinteraktionen einhergeht.

Experimenteller Teil

Darstellung von **2a** und **2b**

0.15 mol des Alkylthiobenzaldehyds werden in 0.75 mol Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren bei Raumtemp. 20 ml 1proz. NaOH zugetropft. Nach 3 h Rühren wird mit 5proz. HCl neutralisiert. Der Niederschlag wird aus Aceton/Wasser umkristallisiert, das entstehende Öl nach Zugabe von 30 ml Wasser ausgeethert, gewaschen, getrocknet und aus wenig Petrolether 40–60° umkristallisiert.

4-Methylmercaptophenyl-3-buten-2-on (**2a**)

Gelbe Kristalle (Aceton/Wasser), Schmp. 103°, Ausb. 89 % d. Th. – $C_{11}H_{12}OS$ (192.2) Ber. C 68.8 H 6.25 S 16.7 Gef. C 68.8 H 6.41 S 16.4. – IR ($CHCl_3$): 3000, 2920, 1650, 1610, 1590, 1580, 1540, 1480, 1425, 1395, 1350, 1320, 1305, 1290, 1250, 1175, 1080, 995, 965, 900, 795 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ (ppm) = 7.55 (d, 2H, H-2' und H-6', $J = 8$ Hz), 7.46 (d, 1H, H-4, $J = 16$ Hz), 7.12 (d, 2H, H-3', H-5', $J = 8$ Hz), 6.27 (d, 1H, H-3, $J = 16$ Hz), 2.5 (s, 3H, S- CH_3), 2.37 (s, 3H, CO- CH_3). – MS (70 eV/75°): $m/z = 192$ (90 %, M^+), 177 (100), 162 (7), 149 (27), 145 (30), 134 (43), 116 (20), 106 (20), 89 (10), 43 (6).

4-Butylmercaptophenyl-3-buten-2-on (**2b**)

Gelbes Öl, gelbe Kristalle (Petrolether 40–60°) Schmp.: 12–16°, Ausb. 71 % d. Th. – $C_{14}H_{18}OS$ (234.4). – IR ($CHCl_3$): 2995, 2950, 2920, 2860, 1655, 1620, 1600, 1585, 1550, 1490, 1455, 1400, 1355, 1320, 1255, 1180, 1085, 1000, 970, 910, 800 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ (ppm) = 7.44 (d, 1H, H-4, $J = 17$ Hz), 7.42 (d, 2H, H-2' und H-6', $J = 9$ Hz), 7.28 (d, 2H, H-3' und H-5', $J = 9$ Hz), 6.66 (d, 1H, H-3, $J = 17$ Hz), 2.96 (t, 1H, S- CH_2 , $J = 7$ Hz), 2.35 (s, 3H, CO- CH_3), 1.59 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 0.93 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz). – MS (70 eV/35°): $m/z = 234$ (100 %, M^+), 219 (46), 191 (7), 177 (20), 161 (74), 147 (55), 134 (22), 115 (6), 102 (9), 91 (18), 57 (13), 43 (31).

4-Methylsulfinylphenyl-3-buten-2-on (**3a**)

0.05 mol **2a** werden in 30 ml Chloroform gelöst und auf -13° abgekühlt. Zu der Lösung werden unter Rühren 0.055 mol *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Chloroform gelöst zugetropft, ohne daß die Temp. des Reaktionsgemisches -10° überschreitet. Nach 30 min wird auf -15° gekühlt und etwa 5 min NH_3 -Gas eingeleitet. Der entstehende farblose Niederschlag wird abgetrennt, das Filtrat auf überschüssige Persäure geprüft, anschließend eingeeengt und umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 112°, Ausb. 54 % d. Th. – $C_{11}H_{12}O_2S$ (208.2) Ber. C 63.5 H 5.80 S 15.4 Gef. C 63.4 H 5.90 S 15.1. – IR (KBr): 2990, 2905, 1660, 1635, 1620, 1490, 1395, 1360, 1295, 1200, 1080, 1040, 1000, 970, 950, 940, 860, 800, 680 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$ /60 MHz): δ (ppm) = 7.69 (s, 4H, arom.), 7.53 (d, 1H, H-4, $J = 16$ Hz), 6.78 (d, 1H, H-3, $J = 16$ Hz), 2.75 (s, 3H, SO- CH_3), 2.40 (s, 3H, CO- CH_3). – MS (70 eV/100°): $m/z = 208$ (40 %, M^+), 193 (65), 176 (40), 164 (45), 160 (25), 145 (20), 133 (40), 115 (35), 102 (100), 89, (20), 51 (45).

4-Methylsulfonyl-3-buten-2-on (3b)

Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 104°, Ausb. 62 % d. Th. – $C_{11}H_{12}O_3S$ (224.2) Ber. C 58.9 H 5.40 S 14.3 Gef. C 59.5 H 5.60 S 14.1. – IR (KBr): 3020, 3000, 2920, 1665, 1620, 1590, 1490, 1400, 1355, 1320, 1260, 1250, 1200, 1180, 1140, 1080, 1040, 1005, 980, 960, 865, 810, 760 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/60$ MHz): δ (ppm) = 7.95 (d, 2H, H-3' und H-5', $J = 9$ Hz), 7.70 (d, 2H, H-2' und H-6', $J = 9$ Hz), 7.52 (d, 1H, H-4, $J = 16$ Hz), 6.80 (d, 1H, H-3, $J = 16$ Hz), 3.06 (s, 3H, S- CH_3), 2.40 (s, 3H, CO- CH_3). – MS (70 eV/100°): $m/z = 224$ (35 %, M^+), 209 (90), 158 (15), 143 (100), 131 (65), 119 (25), 102 (50), 91 (25).

Darstellung von 4a–c und 4e

0.03 mol **2a–b** bzw. **3a–b** werden mit 0.028 mol 4-Hydroxycumarin verrieben und auf 120–140° erwärmt. Nach etwa 5 h werden dem Reaktionsgemisch in stündlichen Abständen Proben entnommen, die dc auf nichtumgesetztes 4-Hydroxycumarin geprüft werden. Nach 7 bis 12 h ist das gesamte 4-Hydroxycumarin umgesetzt und die rote Schmelze wird in Chloroform aufgenommen. Nach Waschen mit 3proz. NH_4Cl -Lösung und Wasser wird mit 1proz. NaOH extrahiert und mit 10proz. HCl ein gelblicher Niederschlag ausgefällt. Der Niederschlag wird getrocknet und umkristallisiert bzw. so lange mit Ether aufgenommen, mit 1proz. NaOH extrahiert und mit 10proz. HCl ausgefällt, bis das Endprodukt dc rein vorliegt.

2-Hydroxy-2-methyl-4-(4-methylthiophenyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-on (4a)

Farbloser Niederschlag, Schmp. 105°, Ausb. 32 % d. Th. – $C_{20}H_{18}O_4S$ (354.4) Ber. C 64.5 H 4.80 Gef. C 63.7 H 4.60. – IR (KBr): 3390, 2920, 1685, 1615, 1570, 1490, 1450, 1405, 1380, 1325, 1275, 1240, 1175, 1105, 1070, 1040, 1020, 950, 900, 875, 815, 760 cm^{-1} . 1H -NMR ($[D_5]Pyridin/60$ MHz): δ (ppm) = 7.98 (dd, H-7, $J = 8/2$ Hz), 7.3 (m, 7H, arom.), 4.56 (t, 1H, H-1', $J = 8$ Hz), 2.51 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, S- CH_3), 1.85 (s, 3H, CO- CH_3). – ^{13}C -NMR ($[D_5]Pyridin, 62,89$ MHz): δ (ppm) = 161.8 (s, C-5 oder C-10b), 160.4 (s, C-10b oder C-5), 153.9 (s, C-6a), 149.9–116.8 (10 Signale, C arom. und olefin.), 105.1 (s, C-2), 43.9 (t, C-3), 36.4 (d, C-4), 28.1 (q, CH_3), 16.0 (q, S- CH_3). – MS (70 eV/170°): $m/z = 354$ (73 %, M^+), 336 (7), 321 (6), 311 (100), 297 (22), 289 (5), 249 (15), 192 (13), 187 (52), 177 (12), 162 (10), 151 (12), 137 (11), 121 (45), 115 (10), 102 (7), 92 (13), 77 (6), 65 (10).

3-[1-(4-Butylmercaptophenyl)-3-oxo-butyl]-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on (4b)

Farblose Kristalle (Ether/Petrolether 40–60°), Schmp. 156°, Ausb. 41 % d. Th. – $C_{23}H_{24}O_4S$ (396.5) Ber. C 69.7 H 6.10 Gef. C 69.2 H 6.08. – IR (KBr): 3400, 2950, 2920, 1680, 1615, 1565, 1490, 1450, 1375, 1325, 1270, 1240, 1220, 1170, 1100, 1070, 1030, 1000, 950, 920, 900, 875, 810, 760 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_5]Pyridin/60$ MHz): δ (ppm) = 7.93 (dd, 1H, H-5, $J = 8/2$ Hz), 7.25 (m, 7H, arom.), 4.52 (t, 1H, H-1', $J = 8$ Hz), 2.77 (t, 2H, S- CH_2 , $J = 8$ Hz), 2.45 (m, 2H, CH_2), 1.88 (s, 3H, CO- CH_3), 1.45 (m, 4H, 2 x CH_2), 0.79 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz). – MS (70 eV/120°): $m/z = 396$ (14 %, M^+), 368 (44), 353 (24), 341 (12), 339 (100), 283 (9), 249 (8), 208 (11), 207 (65), 189 (12), 163 (14), 162 (10), 135 (13), 121 (32), 120 (16), 92 (14), 69 (45), 57 (52), 43 (64).

4-Hydroxy-3-[1-(4-methylsulfinylphenyl)-3-oxo-butyl]-2H-1-benzopyran-2-on (4c)

Farbloser Niederschlag, Schmp. 126°, Ausb. 28 % d. Th. – $C_{20}H_{18}O_5S$ (370.4) Ber. C 63.8 H 4.99 Gef. C 63.7 H 5.19. – IR (KBr): 3400, 2990, 1710, 1620, 1570, 1490, 1450, 1410, 1380, 1325, 1270, 1240, 1180, 1100, 1070, 1030, 1010, 950, 900, 825, 760 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_5]Pyridin/60$ MHz): δ (ppm) = 7.96 (dd, 1H, H-7, $J = 8/2$ Hz), 7.4 (m, 7H, arom.), 6.6 (1H, OH, austauschbar), 4.58 (t, 1H, H-1', J

= 8 Hz), 2.62 (s, 3H, SO-CH₃), 2.43 (m, 2H, CH₂), 1.87 (s, 3H, CO-CH₃). – MS (70 eV/70°): m/z = 370 (5 %, M⁺), 354 (27), 353 (20), 337 (5), 327 (5), 318 (23), 311 (100), 298 (22), 296 (25), 265 (13), 262 (17), 249 (35), 221 (14), 208 (36), 202 (24), 192 (73), 187 (76), 177 (50), 162 (46), 145 (50), 121 (28), 102 (13).

4-Hydroxy-3-[1-(4-methylsulfonylphenyl)-3-oxo-butyl]-2H-1-benzopyran-2-on (4e)

Farblose Kristalle (Ether/Petrolether 40–60°), Schmp. 129°, Ausb. 19 % d. Th. – C₂₀H₁₈O₆S (386.4) Ber. C 62.2 H 4.70 Gef. C 61.4 H 5.55. – IR (KBr): 3400, 2930, 1705, 1620, 1570, 1490, 1450, 1410, 1380, 1300, 1240, 1150, 1105, 1050, 960, 900, 880, 835, 765 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₅]Pyridin/60 MHz): δ (ppm) = 8.12 (d, 3H, H-3'', H-5'', H-7, J = 8 Hz), 7.4 (m, 5H, arom.), 4.65 (t, 1H, H-1', J = 8 Hz), 3.14 (s, 3H, SO₂-CH₃), 2.5 (m, 2H, CH₂), 1.88 (s, 3H, CO-CH₃). – MS (70 eV/35°): m/z = 386 (6 %, M⁺), 343 (36), 311 (13), 149 (10), 209 (12), 187 (18), 162 (19), 145 (16), 144 (22), 131 (25), 121 (50), 120 (33), 115 (26), 102 (26), 77 (19), 64 (17), 62 (20), 43 (100).

3-[1-(4-Butylsulfinylphenyl)-3-oxo-butyl]-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on (4d)

0.02 mol **4b** werden nach Vorschrift für **3a** oxidiert. Farblose Kristalle (Ether/Petrolether 40–60°), Schmp.: 176°, Ausb. 47 % d. Th. – C₂₃H₂₄O₅S (412.5) Ber. C 67.0 H 5.86 Gef. C 67.5 H 5.93. – IR (KBr): 3400, 2960, 2920, 1700, 1615, 1565, 1490, 1450, 1405, 1380, 1325, 1270, 1240, 1170, 1100, 1070, 1005, 940, 900, 880, 825, 765 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₅]Pyridin/60 MHz): δ (ppm) = 8.02 (d, 3H, H-2'', H-6'', H-7, J = 8 Hz), 7.4 (m, 5H, arom.), 4.67 (t, 1H, H-4, J = 8 Hz), 2.65 (m, 4H, SO-CH₂ und CO-CH₂), 1.86 (s, 3H, CO-CH₃), 1.4 (m, 4H, 2 x CH₂), 0.83 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz). – MS (70 eV/75°): m/z = 412 (2 %, M⁺), 395 (2), 352 (5), 249 (16), 194 (62), 192 (15), 179 (41), 163 (19), 162 (48), 145 (23), 134 (16), 130 (17), 121 (53), 120 (92), 102 (44), 92 (96), 91 (21), 77 (28), 64 (31), 63 (48), 57 (33), 43 (47), 41 (100).

3-[1-(4-Butylsulfonylphenyl)-3-oxo-butyl]-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on (4f)

0.02 mol **4b** werden nach¹⁾ oxidiert. Farblose Kristalle (Ether/Ligroin), Schmp. 103°, Ausb. 54 % d. Th. – C₂₃H₂₄O₆S (428.5) Ber. C 64.5 H 5.65 Gef. C 65.0 H 5.95. – IR (KBr): 3360, 2950, 2920, 2860, 1710, 1680, 1620, 1570, 1490, 1450, 1405, 1380, 1310, 1270, 1245, 1175, 1140, 1105, 1070, 1005, 945, 915, 900, 880, 820, 790, 760 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₅]Pyridin/60 MHz): δ (ppm) = 8.14 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8 Hz), 8.0 (d, 1H, H-7, J = 8 Hz), 7.6–7.3 (m, 5H, arom.), 6.8 (bs, 1H, OH, austauschbar), 4.68 (t, 1H, H-1', J = 8 Hz), 3.16 (t, 2H, SO₂-CH₂, J = 8 Hz), 2.5 (m, 2H, CH₂), 1.88 (s, 3H, CO-CH₃), 1.5 (m, 4H, 2 x CH₂), 0.80 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz). – MS (70 eV/195°): m/z = 428 (6 %, M⁺), 386 (12), 385 (46), 311 (10), 249 (5), 209 (11), 194 (9), 163 (11), 162 (12), 121 (30), 120 (30), 102 (10), 92 (18), 57 (19), 43 (81), 41 (100).

Die gerinnungsphysiologische Testung erfolgte wie beschrieben³⁾.

Literatur

** Teil der Dissertation D. Rütter, FU Berlin 1981.

- 1 K. Rehse und D. Rütter, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 103 (1984).
- 2 Brit. 701.111 (1953) (J. R. Geigy AG); C.A. 49, 2522d (1955).
- 3 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 979 (1977).
- 4 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S 553, Holden-Day Inc., San Francisco – Cambridge – London – Amsterdam 1967.

[Ph 717]