

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C07C 103/75

C07C 103/29

(45) 공고일자 1987년02월16일

(11) 공고번호 특 1987-0000204

(21) 출원번호

특 1983-0005431

(22) 출원일자

1983년11월16일

(65) 공개번호

특 1984-0007561

(30) 우선권주장

442074 1982년11월16일 미국(US)

(71) 출원인

일라이 릴리 앤드 캠퍼니 아더알 웨일

미합중국 인디애나 인디애나폴리스 이스트 맥카티 스트리트 307

(72) 발명자

니콜라스 제임스 바흐

미합중국 인디애나 46217 인디애나폴리스 사우스 메리디안 7215

에드먼드 칼 콘펠드

미합중국 인디애나 46250 인디애나폴리스 이스트 76번 코트 5159

로버트 다니엘 티터스

미합중국 인디애나 46203 인디애나폴리스 스판 애비뉴 3818

(74) 대리인

이병호

**심사관 : 김영우 (책자공보 제1253호)****(54) 치환된 테트라하이드로나프탈렌의 제조방법****요약**

내용 없음.

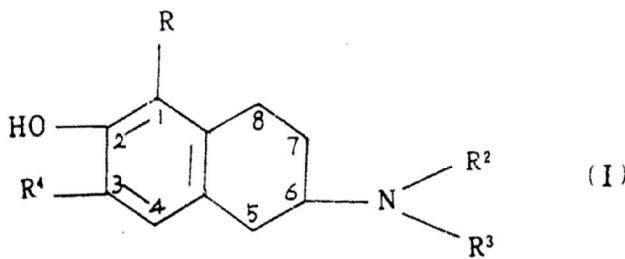
**명세서**

[발명의 명칭]

치환된 테트라하이드로나프탈렌의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)의 치환된 테트라하이드로 나프탈렌 및 그들의 약학적으로 허용되는 산 부가염의 제조방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서

R과 R<sup>1</sup> 중 하나는 수소이고 다른 하나는 CONH<sub>2</sub>이며,R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 각기 H, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필이다.

도파민과 같은 약물학적 활성을 갖는 아미노 테트라하이드로 나프탈렌이 알려져 있다. 예를들면, 문헌[참조 : Woodruff, Comp. Gen. Pharmacol., 2, 439(1971)]에는 2-아미노-6,7-다하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로 나프탈렌과 이 화합물의 도파민과 같은 작용이 기술되어 있다. M 7(2-디메틸아미노-5,6-디하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌)도 역시 도파민과 같은 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.[참조 : Cannon et al., J. Med. Chem., 15, 348(1972) 및 Long et al., J. Pharm. Exper. Therap., 192, 336(1975)]. 이것의 작용은 아포모르핀과 마찬가지이다. 6,7-디하이드록시 이성체 역시 전신경절 도파민 수용체 효능제로 문헌[참조 : Lander et al., Science, 210, 1141(1980)]에 기술되어 있다.

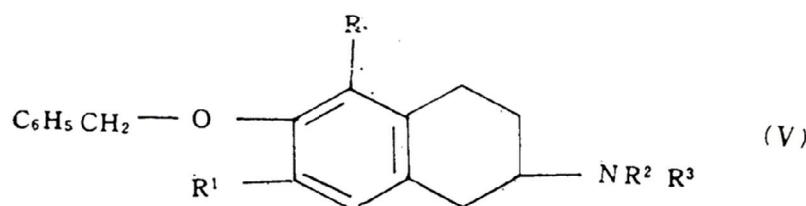
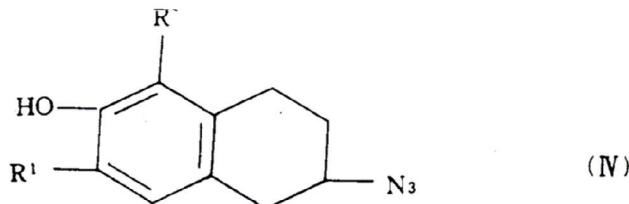
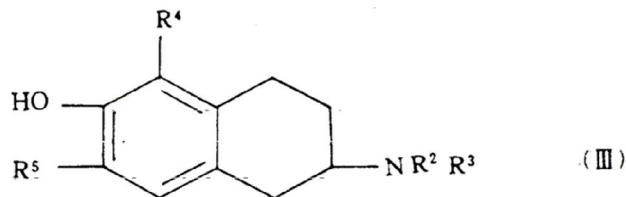
5-하이드록시-6-메틸-2-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌의 유도체들이 다음 문헌에 기술되어 있다[Cannon et al., J. Med. Chem., 23, 750(1980)]. 다음 문헌에서는 아미노 하이드록시테트라 하이드로

나프탈렌의 약리작용 및 화학에 대해 검토하고 있다. [Cannon et al., ibid, 24, 1113(1981)].

벨기에 왕국 특허 제861,516호와 독일연방공화국 특허 제2,803,582호에는 1-메실아미도-2-하이드록시-6-아미노(또는 디알킬아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌과 2-메실아미도-3-하이드록시-7-아미노(또는 디알킬아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌이 둘다 도파민-양 화합물인 것으로 기술되어 있다.

본 발명에 따르는 일반식(I)의 화합물은, (a)  $R^4$ 와  $R^5$ 중의 하나가 H이고 다른 하나가  $C_1-C_4$ 알킬인 일반식(III)의 화합물을 바람직하게는  $C_1-C_4$ 알칸을 존재하에서  $NH_3$ 로 아미드화시키거나  $R^4$ 와  $R^5$ 중의 하나가 H이고 다른 하나는  $C-NH-NH_2$ 인 일반식(IV)의 화합물을 유기용매의 존재하에서  $H_2$  및 라니이 닉켈로 아미드화 시키거나; 또는

(b) 일반식(IV)의 화합물을 라니이 닉켈 존재하에 하이드라진을 환원시키거나, 귀금속촉매의 존재하에 수소로 환원시켜  $R^2$  및  $R^3$ 가 둘다 H인 일반식(I)의 화합물을 수득하거나; 또는(c)일반식(V)의 화합물을  $H_2$  및 귀금속 촉매로 분해시키거나; 또는(d)일반식(VI)의 화합물을 환원제 존재하에서( $C_1-C_3$ ) 알킬 알데하이드로 알킬화시키거나, ( $C_1-C_3$ )알킬 할라이드로 알킬화시키고; (e)상기 공정중의 어느 하나로부터 수득된 생성물을 통상적으로 염화시킴으로서 제조할 수 있다.



상기식에서,

$R, R_1, R^2$  및  $R^3$ 은 상기에서 정의한 의미와 같고.

$R^4$ 는  $R^5$ 중의 하나는 H이며 나머지 하나는  $C_1-C_4$ 알킬, 또는  $C-NH-NH_2$ 이다.

상기의 여러 화학적 용어들은 그들의 일반적 의미를 갖는다. 예를들면 " $C_1-C_3$ 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다.

상기 (a)의 공정에서,  $NH_3$ 는 액체 또는 기체일 수 있으며, 경우에 따라 가압하에서 반응을 진행시킨다. 바람직한 온도는 실온이다. 우선적인  $C_1-C_4$  알칸을은 메탄올이다. 라니이 닉켈이 사용될때는 환류 온도가 바람직하며 유기용매는, 예를들어  $C_1-C_4$  알칸, 디옥산 및 테트라하이드로푸란등이다.

상기 공정 (b)는 표준 아지드 환원반응을 설명하는 것이다. 표준조건하에서,  $H_2$  및 귀금속 촉매(예: Pd, Pt, 라니이 닉켈등)가 사용된다. 바람직한 용매는( $C_1-C_4$ ) 알칸을이고, 바람직한 온도는 실온이다.

상기 공정(c)에서 벤질옥시그룹의 분해반응은 표준 수소화 조건하에서 수행된다. 적절한 시약은 공정(b)에서 사용된 바와 같은  $H_2$  및 귀금속 촉매이다. 디옥산, 테트라하이드로푸란 및( $C_1-C_4$ ) 알칸을과 같은 용매와 함께 실온이 바람직하다.

상기 (d)에서 기술된 알킬화 반응은 표준조건하에서 수행된다. 환원적 알킬화는 시아노수소화 봉소나트륨 또는 수소화봉소나트륨과 같은 환원제 존재하에 이루어진다. 바람직한 용매는(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알칸올, 디옥산 또는 테트라하이드로 푸란이다. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬할라이드로는(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬브로마이드 또는 클라라이드가 바람직하다. 바람직한 용매는(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알칸올, 아세톤 또는 아세토니트릴이다. 온도는 실온 내지 환류 온도 사이다.

공정 둘다에서 사용되는 시약이 같을때는 상기 공정을 결합시킬 수 있다. 예를들어, H<sub>2</sub>와 탄소상 팔라듐 촉매를 사용하는 공정(b) 와 (c)를 결합시켜, 한 반응내에서 6-아지드 그룹을 환원시키고 2-벤질옥시 그룹으로 분해시킬 수 있다.

출발물질의 제조를 위한 이하의 설명에서 상기 공정(a)내지(d)까지에 대해 좀더 논의될 것이다.

일반식(I)의 화합물은 도파민 효능제이며, 따라서 프로락틴의 분비를 억제시키고 파킨슨씨 증후군을 경감시키며 그리고 고혈압의 포유동물의 혈압을 저하시키는데 유용하다.

따라서, 본 발명내에는 하기와 같은 3가지 방법이 포함된다. 즉;

치료를 필요로 하는 고혈압의 포유동물에 있어서, 일반식(I)의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용되는 염의 혈압 저하량을 투여하여, 상승된 혈압을 저하시키는 방법 :

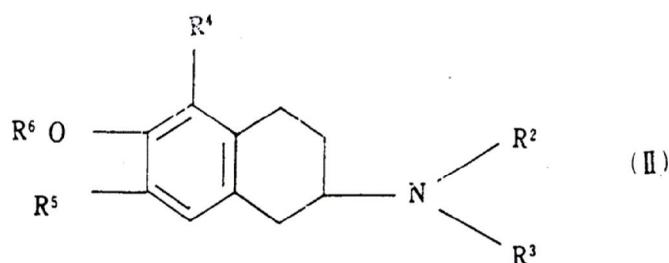
프로락틴 과다분비에 의한 증상을 나타내고, 치료를 필요로 하는 포유동물에 있어서 일반식(I)의 화합물의 프로락틴 분비저하량을 투여하여, 프로락틴 분비를 억제하는 방법; 및

파킨슨씨 증후군으로 고생하여 치료를 필요로 하는 인간에 있어서 파킨슨씨 증후 발현을 얼마간 또는 전부 경감시키는데 유효한 양을 투여하여 파킨슨씨 증후군을 치료하는 방법.

또한 본 발명에는, 하나 또는 그 이상의 약학적 부형제와 혼합시킨 상태로 일반식(I)의 1-(또는 3-)카바모일-3-하이드록시-6-(치환된) 아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌 유도체 또는 그이 약학적으로 허용되는 염을 활성 성분으로서 함유하는 약학적 제제도 포함된다.

일반식(I)의 화합물은 d (또는 ±)-6-(치환된) 아미노-1-카바모일-2-하이드록시-5, 6, 7, 8-테트라하이드로나프탈렌(여기서 R은 카바모일 그룹이다) 또는 d (또는 ±)-6-(치환된) 아미노-3-카바모일-2-하이드록시-5, 6, 7, 8-테트라하이드로나프탈렌(여기서 R'은 카바모일 그룹이다)으로 명명될수 있다. "d"은 아민기를 갖는 탄소가 비대칭이어서 2개의 광학적 이성체가 라세미 혼합물로 존재하는 상태를 지칭한다. 본 발명은 그의 범위내에 일반식(I)의 라세미체로서 또는 d 또는 l 구성성분 각각의 형태로서의 도파민 효능제를 포함한다.

또한 본 발명에는 상기 일반식(I)화합물의 제조에 있어서 유용한 중간체인 다음 일반식(II)의 중간체도 포함된다.



상기식에서

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중의 하나는 H이고 다른 하나는 C=O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는 C=NH-NH<sub>2</sub>이며, R<sup>6</sup>는 H 또는 벤질이고 ; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각기 H, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필이다.

일반식(I)의 약학적으로 허용되는 산부가염은 무독성 유기산, 예를들면 지방족 모노 및 디카복실산, 페닐-치환된 알카노산, 하이드록시 알카노산 및 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산등으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 무독성 무기산, 예를들면 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산등으로부터 유도된 염들을 포함한다. 따라서, 이러한 약학적으로 허용되는 염에는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 나이트레이트, 포스페이트, 일수소산염, 2수소인산염, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 대카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헬타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수버레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 만델레이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 툴루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크릴렌설포네이트, 페닐아세테이트페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 등이 포함된다.

테트라하이드로 나프탈렌 환의 테트라하이드로 부위에 단일 1가 치환체 [N<sub>3</sub>, NH<sub>3</sub>, N(alk)등]를 함유하는 상

기 일반식들의 화합물들은 1가 그룹의 결합지점, C-6에 부제중심을 함유한다. 이러한 화합물들은 존재하며 본 명세서에서는 라세미체로서 존재하는 입체이성체상으로 제공된다.

특정 구조에 있어서는 C-5 및 C-6위치 둘다에 부지탄소가 존재한다. 2개의 부제탄소를 갖는 화합물들은 4개의 이성체로 존재하며 2개의 라세미 쌍으로 나타난다. 일반식은 2차구조이면서, 각각 입체이성체쌍을 함유하는 분자화합물로 구성되는 광학적으로 중성인 라세미체는 물론 개개의 에난티오머를 3차원적으로 표현 하도록 의도되었다.

ROI H이고 R<sup>1</sup>이 카복스아마이드인 일반식(I) 화합물의 편리한 제조는 시판되고 있는 3-하이드록시-2-나프토산으로부터 시작된다. 하이드록시산을 상응하는 메틸 에스테르로 전환시키는 과정은 메틸화공정으로서 중탄산칼륨 존재하에 디메틸 스플레이트를 사용하여 문헌 [J.A.C.S., 76, 5761(1954)]의 방법에 따라 수행된다. 공자의 다른 에스테르화 공정이 이용될 수 있으며, 다른 저급알킬에스테르가 제조될 수 있는데, 마찬가지로 유용하다. 탄소상 팔라듐 촉매나, 백금 또는 로듐촉매와 같은 다른 적당한 귀금속촉매상에서 메틸 에스테르를 수소화하여, 예를들어 메틸 5,6,7,8-테트라하이드로-2-하이드록시-3-나프토에이트를 얻는다. 다음에, 이 에스테르를 탄산칼슘 존재하에서 벤질 클로라이드를 사용하여 2-벤질에테르로 전환시킨다. [고전적인 Williamson Synthesis]. 이렇게 형성된 메틸 5,6,7,8-테트라하이드로-2-벤질옥시-3-나프토에이트를 크롬산 산화시켜 메틸 5,6,7,8-테트라하이드로-2-벤질옥시-5-옥소-3-나프토에이트를 얻는다.

상기 제조된 5-카보닐 화합물을 하이드록실 아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 상응하는 옥심이 수득된다. 다음에 옥심을 벤젠설포닐 클로라이드 또는 p-토실클로라이드와 같은 아릴설포닐 클로라이드로 아실화시켜 아릴설포닐옥시 유도체를 얻는다. 이 유도체를 칼륨에틸레이트와, 같은 염기로 처리하면 전위되어 메틸 d<sup>1</sup>-5,6,7,8-테트라하이드로-2-벤질옥시-5-옥소-6-아미노-3-나프토에이트를 생성하며 이의 염산염 형태로 분리된다. 아미노 케톤을 수소화봉소나트륨으로 환원시켜 상응하는 5-하이드록시 유도체를 얻는다. 이 단계에서, 아미노그룹을 알킬화할 수 있다. 예를들어, N,N-디-n-프로필 유로체를 제조하기 위해, 아민을 시아노 수소화 봉산 나트륨의 존재하에서 프로피온알데하이드 적어도 2몰과 반응시킨다. N,N-디메틸 또는 N,N-디에틸유도체를 제조하기 위해서는, 프로피온 알데하이드 대신 포름알데하이드와 아세트알데하이드가 사용된다. 수득된 생성물, 즉 메틸 d<sup>1</sup>-5, 6, 7, 8-테트라하이드로-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-디알칸아미노-3-나프토에이트[여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 메틸, 에틸 또는 n-프로필이다]를 탄소상 팔라듐 또는 다른 적당한 귀금속 촉매를 사용하여 다시 수소화 시킨다. 이 수소화 반응에 의해 벤질 옥시기가 분해되어 하이드록시기가 생성되고 5-하이드록시기가 완전히 제거된다. 다음에 이 반응의 생성물인 메틸 d<sup>1</sup>-N,N-디알킬-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 가압하에 메탄올중의 암모니아를 사용하여 상응하는 일반식(I)의 아마이드로 전환시킨다.

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 H이고 R<sup>1</sup>이 카복스아마이드인 일반식(I)의 화합물을 제조하고자 할 때는, 예를들어 메틸 6-아미노-2-벤질옥시-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 상술한 바와 같이 환원 및 탈벤질화시키며 이 과정으로 하이드록시 그룹이 제거된다. 다음에 이 반응의 생성물인 메틸 d<sup>1</sup>-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트는 상기 공정에 의해 3-카바모일나프탈렌 유도체를 쉽게 전환된다.

또한, 메틸 5,6,7,8-테트라하이드로-2-벤질옥시-5-옥소-3-나프토에이트를 피리디늄 퍼브로마이드 하이드로브로마이드 또는 분자상 브롬을 포함하는 다른 적당한 브롬화제를 사용하여 카보닐 그룹 알파위치에서 브롬화시켜 상응하는 5-옥소-6-브로모 유도체를 얻는다. 이 브로모 유도체를 나트륨아지드와 반응시켜 메틸 d<sup>1</sup>-5,6,7,8-테트라하이드로-2-벤질옥시-5-옥소-6-아지도-3-나프토에이트를 얻는다. 수소화봉소나트륨으로 환원시키면 옥소그룹이 하이드록시그룹으로 환원되고 다음에 이 하이드록시를 트리플루오로아세트산(TFA)중의 트리에틸실란으로 처리하여 제거한다. 다음에, 생성된 6-아지도 유도체를 하이드라진과 리니아 닉켈로 처리하여 상응하는 6-아미노 유도체로 전환시킨다. 이 단계에서, 팔라듐 촉매로 수소화하면 벤질 보호그룹이 제거되며 생성된 메틸 d<sup>1</sup>-5,6,7,8-테트라하이드로-2-하이드록시-6-아미노-3-나프토에이트를 가압하에 메탄올중의 암모니아를 사용하여 직접 전환시켜 일반식(I)의 화합물인 d<sup>1</sup>-3-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프탈렌을 수득할 수 있다. 또한, 6-아미노 유도체를 포름알데하이드, 아세트알데하이드 또는 프로피온알데하이드와 수소화봉소 나트륨으로 알킬화시켜 6-N,N-디알킬 유도체를 생성시키고, 이 유도체를 팔라듐 촉매상에서 수소로 탈벤질화 한다음 에스테르를 아마이드 그룹으로 전환시켜 N, N-디알칸-2-하이드록시-6-5, 6, 7, 8-테트라하이드로나프탈렌-3-카복스아마이드 수득할 수 있다.

R<sup>1</sup>이 H이고 ROI 카복스아마이드인 일반식(I)의 화합물은 유사한 방법으로 제조된다. 예를들어, 메틸 d<sup>1</sup>-2-벤질옥시-5-옥소-6-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트[참조 : Chem. Pharm. Bull., 25, 2999(1977)]를 나트륨 아지드와 반응시켜 상응하는 6-아지도 유도체를 얻는다. 이 아지드를 수소화봉소나트륨으로 환원시켜 메틸 d<sup>1</sup>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프로에이트를 얻는다. 다음에는, 6-아지도 그룹을 하이드라진과 리니아 닉켈로 처리하여 아미노그룹으로 전환시킴으로써 상응하는 6-아미노 유도체를 수득한다. 다음에, 아미노 유도체(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)를 알킬알데하이드(포름알데하이드 아세트알데하이드 또는 프로피온 알데하이드) 및 시아노수소화 봉산나트륨으로 처리하여 알킬화시킬 수 있다 생성된 화합물인 메틸 d<sup>1</sup>-2-벤질옥시-6-디알킬아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토

에이트를 탄소상 팔라듐을 사용하여 수소화하면 탈벤질화하여 상응하는 2-하이드록시 화합물이 수득된다. 다음에 에스테르 그룹을 하이드라진으로 처리하여 카복스아이드라자드 유도체로 전화시키고 이것을 라니이 낙켈로 처리하여 분해시켜 일반식(I)의  $d^1 - 1 -$ 카바모일-2-하이드록시-6-디알킬아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 수득할 수 있다. 또한, 2-하이드록시 카복실산 에스테르를 가압하에서 메탄올 성 암모니아로 처리하여 직접 일반식(I)의 카복스아마이드로 전환시킬 수 있다.

$R^2$  및  $R^3$ 가 둘다 H인 화합물을 제조하고자 할때는, 메틸  $d^1 - 2 -$ 벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 탄소상 팔라듐 및 수소로 직접 탈벤질화하고 생성된 2-하이드록시 유도체를 메탄올 성 암모니아에 의해 직접적으로 1-카복스아마이드로 전환시키거나 하이드라자드를 통해 간접적으로 2-카복스아마이드 유도체로 전환시킬 수 있다.

브로모케톤 출발물질을 제조하는 방법에 대해 아래 문헌에서는 다음과 같이 기술하고 있다[참조 : Chem. Pharm. Bull(상기문헌 참조)] ; 시판되는 2-하이드록시-1-나프토산을( $C_1-C_3$ ) 알칸올로 에스테르화한다.

다음에, 2-하이드록시-1-카복실산 에스테르를 탄소상 팔라듐상에서 수소화시켜 2-하이드록시테트라하이드로나프토산 에스테르를 얻는다. 이 화합물의 하이드록시 그룹을 벤질그룹 또는 적절한 보호그룹으로 보호시킨다. 크롬산 산화 반응을 수행하여 상응하는 5-옥소 유도체를 얻은 다음, 피리디늄 퍼브로마이드 하이드로브로마이드로 브롬화하여 상기 언급한 브로모케톤 출발물질을 제조한다.

또한, 상기 과정에서 출발물질로 사용된 6-브로모 유도체의 전구체인 메틸 2-벤질옥시-5-옥소 유도체를 환원시켜 5-하이드록시 화합물을 얻고 다음에 탈수시켜 메틸 2-벤질옥시-7,8-디하이드로-1-나프토에이트를 수득할 수 있다. 5-옥소-6-브로모 유도체로부터 카보닐그룹을 하이드록실 그룹으로 환원시키고 HOBr을 제거하여 5,6-비치환된 유도체를 얻음으로써 동일한 화합물을 제조할 수 있다. 이 화합물을 에탄올중에서  $n$ -클로로페벤조산 또는 다른 적절한 시약으로 과산화시켜 5-에톡시-6-하이드록시 유도체를 얻고, 다음에 이를 산으로 처리하여 메틸  $d^1 - 2 -$ 벤질옥시-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 생성시킨다. 다음에, 6-옥소유도체를 암모늄 아세테이트 및 시아노 수소화 봉산나트륨으로 처리하여 6-아미노 유도체로 전환시킨다. 6-아미노 유도체를  $R^2$  및  $R^3$ 가 둘다 알킬인 일반식(I)의 화합물로 전환시키는 반응은 앞에서 기술한 바와 같이 수행된다.

반응속도가 약간 바뀐 또 다른 공정으로, 메틸  $d^1 - 2 -$ 벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 가압하에서 메탄올 성 암모니아로 처리하여 상응하는  $d^1 - 1 -$ 카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 수득할 수 있다. 하이드라진과 라니이 낙켈을 사용하여 아지도그룹을 암모노 그룹으로 전환시켜  $d^1 - 1 -$ 카바모일-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 얻는다. 이 화합물은 팔라듐 촉매의 존재하에서 수소로 직접 처리하여 벤질그룹을 제거하여  $R^2$  및  $R^3$ 가 둘다 수소인 일반식(I)의 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 벤질옥시 유도체를( $C_1-C_3$ ) 알킬 알데하이드 및 시아노 수소화 봉산 나트륨으로 알킬화하여 얻을 수 있다. 또한, 벤질옥시 유도체를( $C_1-C_3$ ) 알킬 알데하이드 및 시아노 수소화 봉산 나트륨으로 알킬화하여  $d^1 - 1 -$ 카바모일-2-벤질옥시-6-디알킬아미노-5,6,7,8-테트라이드로 나프탈렌을 얻고, 이를 팔라듐 촉매 존재하에서 수소로 처리하면  $R^2$  및  $R^3$ 가 각각 메틸 에틸 또는  $n$ -프로필인 일반식(I)의 화합물이 수득된다.

상술한 반응은 공정의 마지막 단계가 아니라 오히려 초기 단계에서 카복스아마이드기를 제조하고 카복스아마이드상에서 다른 필요한 반응을 수행함으로써 마찬가지로 변형할 수 있다.

또한, 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 에스테르를 하이드록실아민 염산염에 의해 상응하는 옥심으로 전환시킬 수 있으며 옥심은 아릴설포닐 클로라이드를 사용하여 아실화시킬 수 있다. 염기로 아실옥심을 전위시켜 5-옥소-6-아미노 유도체를 얻는다. 다음에, 이 화합물을 상응하는 5-하이드록시 화합물로 환원시킨다. 아민 그룹은 알데하이드와 시아노 수소화 봉산 나트륨을 사용하여 임의로 알킬화 시킬 수 있다. 마지막으로, 벤질그룹과 5-하이드록시 그룹을 둘다 팔라듐 촉매의 존재하에서 수소를 사용하여 제거하고 에스테르 기를 암모니아 분해시켜  $R^2$  및  $R^3$ 가 알킬인 일반식(I)의 화합물을 얻는다.

또 다른 방법은 보호된 오르토-벤질옥시 그룹이 함유된 아지도 나프토에이트 에스테트로부터 유리산, 산클로라이드 및 아마이드를 거친뒤, 계속해서 아지도 그룹을 NH<sub>2</sub>로 환원시키고 최종적으로 탈벤질화하여 유리 2-OH 유도체를 수득함으로써  $d^1 - 1 -$ 카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 생성하는 방법이다.

상기 설명에서는, 6-아미노 그룹의 알킬화로 오직 대칭성 디 알킬 유도체( $R^2=R^3$ =메틸, 에틸 또는  $n$ -프로필)가 생성되는 것만 설명되어 있다. 일반식(I)의 모노 알킬 유도체 또는 비대칭 디알킬 유도체를 제조하려는 경우에는, 다음과 같은 일반적인 공정이 채택된다 : 먼저, 6-아미노 그룹을 동물량의 알데하이드와 아민 그리고 과량의 시아노 수소화 봉산 나트륨을 사용하여 모노 알킬화한다. 이렇게 생성된 2급 아민은 탈벤질화 및 아미드화한 후에  $R^2$  및  $R^3$ 중의 하나는 H이고 다른 하나는 카복스아마이드이며,  $R^2$  및  $R^3$ 중의 하나는 H이고 다른 하나는 메틸, 에틸 또는  $n$ -프로필인 일반식(I)의 구조를 갖는다. 경우에 따라서,  $R^2$  및  $R^3$ 가 같지는 않지만 각기 메틸, 에틸 또는  $n$ -프로필인 일반식(I)의 화합물을 생성시키기 위해 2급아민에 대해 다른 알데하이드를 사용하여 알데하이드-시아노 수소화봉소화물 공정을 반복할 수 있다.

특정 화합물을 사용하여 다양한 반응 단계를 설명한 상기 공정에서는, 반응의 적당한 단계에서 다른 해당 용어를 사용할 수 있다. 예를들어, 사용된 에스테르가 메틸인 경우 다른 에스테르가 비슷한 방법으로 사용될 수 있으며 궁극적으로 일반식(I)의 범위내인 화합물이 생성된다. 마찬가지로, 다른 상호 전환가

능한 용어, 똑같은 시약과 조건(예 : 용매, 온도등)이 포함된다.

본 발명은 다음의 특정한 실시예들에 의해 더욱 설명된다.

#### 출발물질

##### 제조실시예 A

###### 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디메틸 아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염

메탄올 150mL와 테트라하이드로푸란(THF) 150mL중에 메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이드[Chem. pharm. Bell, 25, 2999(1977)의 공정에 의해 제조됨] 8.9g을 용해시켜 용액을 제조한다. 피리디늄 퍼브로마이드 하이드로브로마이드 9.6그램을 가하고 반응 혼합물을 약 3시간 동안 교반한뒤 물로 희석하고 생성된 수성 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름을 분리하고 분리된 총을 포화염화나트륨으로 세척한뒤 건조시킨다. 증발시켜 잔사로서 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-옥소-6-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 얻는다. 잔사는 빙초산 5mL를 포함하는 디메틸포름아마이드(DMF)200mL에 용해시킨다. 이 용액은 0°C까지 냉각시킨다. 다음에 물 40mL중에 나트륨 아지도 4g을 함유하는 용액을 가한다. 생성된 반응 혼합물을 4시간동안 교반 냉각한 후, 약 0내지 5°C에서 밤새 방치한다. 다음에 물로 희석시키고 수성혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트총을 분리하고 분리된 총을 포화 염화나트륨 용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 잔사를 증발시켜, 상기 반응에서 형성된 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-옥소-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 얻는다.

메탄올로 결정화한후 화합물의 용점은 65 내지 67°C(분해)이다.

#### 원소분석

계산치 : C, 64.95 ; H, 4.88 ; N, 11.96

실측치 : C, 64.64 ; H, 4.98 ; N, 12.02

6-아지도 화합물을 메탄올 약 200mL에 용해시키고 메탄올 용액을 약 0°C로 냉각시킨다. 여기에 수소화붕소나트륨 9g을 교반하면서 조금씩 가한다. 다음에, 반응혼합물을 약 4시간동안 교반하고 물로 희석한다. 수성 혼합물을 클로로포름 동량으로 수회 추출한다. 클로로포름추출물을 합하여 포화 염화나트륨으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름을 증발시켜 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-나프로에이트를 얻는다. 실라카상의 TLC에 의해, 고체잔사는 실질적으로 출발물질 소량을 함유하는 목적 생성물임 확인된다. 밤새 방치한 후 결정화되는 점성오일 11g이 얻어진다. 에테르로 재결정한후 용점이 65 내지 66°C인 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트가 수득된다.

#### 원소분석

계산치 : C, 64.58; H, 5.42; N, 11.89

실측치 : C, 64.60; H, 5.33; N, 11.85

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8,-테트라하이드로-1-나프토에이트 500mg을 트리에틸실란 10mL와 4염화탄소 10mL에 혼탁시킨다. 트리플루오로 아세트산 약 5mL를 가한다. 10분간 반응시킨후 TLC에 의하면 출발물질은 더 이상 존재하지 않으며 반응혼합물 중에는 하나의 주성분만 존재하는 것으로 나타난다. 25분간 반응시킨후, 반응혼합물을 엘리션에 놓고 수용액을 14N 수성 수산화나트륨으로 염기성화한다. 알칼리 총을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 분리하고 포화염화나트륨으로 세척한뒤, 강조시키고 증발시켜 용매를 제거한다. 잔사를, 용출제로 에테르의 양을 단계적으로 증가시킨(0내지 20%)헥산을 사용하여 플로리실(Florisil) 30g상에서 크로마토그라피한다.

TLC에 의해 목적 생성물인 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 함유하는 것으로 나타난 분획을 합한다. 합한 분획으로부터 용매를 증발시키고 헥산으로 재결정하여 순수한 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트(용점 83 내지 84°C, 수율 : 356mg)를 얻는다.

#### 원소분석

계산치 : C, 67.64 ; H, 5.68; N, 12.46

실측치 : C, 67.93 ; H, 5.71; N, 12.56

트리에틸실란-트리플루오로아세트산 시약을 사용하여 5-하이드록시 그룹을 소거하는 상기 반응을 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프토이에트 샘플 4.4g에 대해 반복한다. 이 반응으로 부터의 6-아지도 화합물은 더 정제하지 않고 다음과 같이 사용한다: 추출용매를 증발시켜 얻는 잔사를 THF 100mL와 에탄올 100mL에 용해시킨다. 약 3g의 라니이 닉켈을 가하고, 교반된 반응 혼합물에 에탄올 10mL 중의 하이드라진 수화물 2mL의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 여과하고 휘발성 성분을 증발시켜 제거한다. 이 잔사를 메탄올 200mL에 용해시킨다. 시아노수소화 붕산나트륨 1g을 가하고 다시 37%수성 포름알데하이드 100mL를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 질소대기하 실온에서 교반시킨다음, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석한다. 알칼리 수성 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 분리하고, 분리된 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 용매를 증발시켜, TLC에 의해 출발물질 소량이 섞인 하나의 주생성물질로 밝혀진 잔사를 얻는다. 잔사의 클로로

포름 용액을, 용출제로 메탄올을 단계적으로 많이 함유(10 내지 14%)하는 클로로포름을 사용하면서 플로리실 100g상에서 크로마토그라피한다. TLC에 의해 목적생성물인 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 함유하는 것으로 나타난 분획을 에탄올 용액중에서 합하고 용액을 염화수소 가스로 포화시킨다. 여과하여 결정성 염산염을 분리하고 에탄올/에테르 용매 혼합물로 재결정한다. 염산염 1.7g을 얻는다(융점 : 190 내지 192°C).

## 원소분석

계산치 : C, 67.10 ; H, 6.97 ; N, 3.73 ; Cl, 9.43

실측치 : C, 66.85 ; H, 7.12 ; N, 3.74 ; Cl, 9.36

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염 2.38g을 메탄올 50mL에 용해시키고 수소암 4.22kg/cm<sup>2</sup>에서 THF 10mL 중의 탄소상 팔라듐 1g으로 수소화시킨다. 수소의 이론양이 흡수된 후에, 반응 혼합물을 수소화기로부터 거내어 여과한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 잔사로서 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염을 얻는다. 고체 1.5g이 수득된다.

융점 : 225°C(분해)

## 원소분석

계산치 : C, 58.84 ; H, 7.05 ; N, 4.90 ; Cl, 12.41

실측치 : C, 59.08 ; H, 7.34 ; N, 5.00 ; Cl, 12.26

## 제조실시예 B

에틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필 아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 2-하이드록시-3-나프토산 200g, 중탄산 칼륨 160g, 디메틸설페이트 154g 및 아세톤 1500mL로부터 반응혼합물을 제조한다. 반응혼합물을 3시간동안 환류온도로 가열한 후에, 물로 희석하고 생성된 알카리 수층은 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트총을 분리하고 총을 물과 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하여 건조시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 메탄올로 연마하여 메틸 2-하이드록시-3-나프토에이트(융점 : 72 내지 74°C) 205g을 얻는다.

용매로서의 메탄올 1.45L 와 5%탄소상 팔라듐 촉매 80g을 사용하여, 상기에서 수득된 에스테르 222g을 105.5kg/cm<sup>2</sup>에서 수소화한다. 수소화는 70°C에서 진행되며 6시간 걸린다. 수소화 혼합물을 냉각시키고 촉매는 여과하여 제거한다. 용매를 여액으로부터 증발제거시켜 메틸-2-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트의 결정성 분획 2개를 얻는다.(융점 : 41 내지 42°C, 총수율=144.5g).

## 원소분석

계산치 : C, 69.81; H, 6.84

실측치 : C, 70.13; H, 6.93

상기량의 에스테르, 탄산칼륨 50g, 벤질클로라이드 46g 및 디메틸아세트아마이드(DMA) 400mL로부터 반응혼합물을 제조한다. 반응이 완결된 후, 반응혼합물을 플로리실을 통해 여과하고, 형성된 메틸 2-벤질옥시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트의 침전물을 에탄올로 결정화하여 화합물 142.7g(융점 : 60 내지 63°C)을 얻는다.

## 원소분석

계산치 : C, 77.00 ; H, 6.80

실측치 : C, 77.26; H, 6.99

빙초산 600mL 중의 상기 에테르-에스테르 142g의 용액을 냉각시킨다. 빙초산 280mL 및 H<sub>2</sub>O 40mL 중의 CrO<sub>3</sub> 100g의 제2용액을 첫번째 용액에 적가한다. 반응물을 교반하고 약 3시간 동안 냉각시킨후(0 내지 5°C) 이소프로판올을 가해 과량의 CrO<sub>3</sub>를 구축한다. 반응혼합물을 물로 희석하고 수성 혼합물을 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트 추출물을 분리하고, 물, 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 그리고 포화 염화나트륨 수용액으로 연속하여 세척한다. 에틸아세테이트 용액을 건조시킨다. 용액을 농축시켜 고체 메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 58g을 수득한다(융점 : 111 내지 114°C). 불순물을 제거하기 위해 크로마토그라피를 사용하면서, 여액으로부터 35g을 더 얻는다.

메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 53g. 메탄올 1L에 혼탁시키고, 여기에 하이드록실아민 염산염 14g을 가한다. 나트륨 아세테이트 16g을 가한다. 반응 혼합물을 약 하루동안 질소불랜켓하에 주위온도에서 교반하고 물로 희석한 뒤 수층을 수출을 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트 총을 분리한뒤, 분리된 총을 물로 세척하고 다시 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 용매를 증발시키고 에테르로 재결정하여 메틸 2-벤질옥시-5-옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 4g을 수득한다(융점 : 148 내지 150°C)

## 원소분석

계산치 : C, 70.14 ; H, 5.89 ; N, 4.31

실측치 : C, 70.33 ; H, 5.88 ; N, 4.49

메틸 2-벤질옥시-5-옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 49g을 피리딘 300mL에 용해시키고 용액을 약 0°C로 냉각시킨다. 벤젠설포닐클로라이드 23mL를 천천히 가한다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 1.75시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C로 밤새 유지시키고 물로 희석시킨 뒤, 생성된 수성 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 유증을 분리시키고, 분리된 총을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 진공하에서 용매를 증발시켜 잔사를 얻는 다음, 이것을 클로로포름에 용해시키고 클로로포름 용액을 플로리실 300g을 통해 여과한다. TLC는 하나의 주된 반점이 나타난다. 플로리실 여과 공정으로부터 수득된 잔사를 에테르로 재결정하여 메틸 2-벤질옥시-5-6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 51g을 얻는다.(융점 : 125 내지 128°C) 모액으로부터 2g을 더 얻는다.

## 원소분석

계산치 : C, 64.50 ; H, 4.98 ; N, 3.01 ; S, 6.89

실측치 : C, 64.74 ; H, 5.06 ; N, 2.95 ; S, 6.78

벤젠설포시미노 화합물을 다음 과정에 따라 알칼리로 전위시킨다. 메틸 2-벤질옥시-5-벤젠설포닐옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 1.5g을 톨루엔 40mL에 용해시킨다. 이 용액을, 에탄올 25mL에 칼륨 0.2g을 가해 제조한 칼륨에틸레이트의 용액에 적가한다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 0 내지 5°C 범위에서 유지시키고 약 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 48시간 동안 냉장고에 넣어두고, 그 후에, 에틸아세테이트로 희석시킨 뒤 분리된 에틸 아세테이트 총을 물로 희석한다. 에틸아세테이트 총을 건조시키고 에틸아세테이트를 진공하에서 증발 제거시킨다. TLC에는 하나의 주된 반점이 나타난다. 잔사는 메탄올에 용해시키고 염기의 메탄올성 용액에 염화수소 가스를 통과시킴으로써 염산염을 제조한다. 메탄올/에테르 용매 혼합물로부터 염산염을 재결정하여 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아미노-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 290mg을 얻는다(융점 : 195 내지 200°C).

## 원소분석

계산치 : C, 63.07 ; H, 5.57 ; N, 3.87 ; Cl, 9.80

실측치 : C, 62.97 ; H, 5.49 ; N, 4.10 ; Cl, 10.06

에탄올 100mL 중에서 수소화붕소나트륨 2g의 혼탁액을 제조한다. 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아미노-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 2.2g을 조금씩 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시키고 물로 희석한 뒤 수성 혼합물을 동량의 클로로포름으로 수회 수출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름 증발시켜 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염을 함유하는 잔사를 얻는다. 염산염 1.41g을 얻는다(융점 : 160 내지 165°C). 에탄올로 재결정한 후 융점이 172 내지 175°C인 결정성 물질을 얻는다.

## 원소분석

계산치 : C, 62.72 ; H, 6.09 ; N, 3.85 ; Cl, 9.74

실측치 : C, 62.90 ; H, 6.33 ; N, 3.77 ; Cl, 9.54

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 2.18g, 나트륨아세테이트 500mg, 시아노 수소화 붕산나트륨 380mg, 프로피로알데하이드 4mL 및 메탄올 150mL를 반응용기에 넣고 약 19시간 동안 질소하에서 교반시킨다. 다음에, 반응 혼합물을 1N 염산수용액으로 희석한다. 수성 산총을 에테르로 세척하여, 에테르는 폐기한 뒤, 14N 수산화암모늄으로 염기성으로 만든다. 생성된 알칼리성 수총을 동량의 클로로포름으로 수회 추출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름을 증발시켜 잔사를 얻은 후, 이를 TLC하면 하나의 주반점이 나타난다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 이 클로로포름 용액을 용출제로서 메탄올 소량을 함유하는 클로로포름을 사용하여 플로리실 35g상에서 크로마토그라피한다. TLC에 의해 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-디-n-프로판아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 함유하는 것으로 나타난 분획을 합하여 이로부터 용매를 증발시킨다. 생성된 잔사를 에탄올에 용해시키고 에탄올성 용액에 염화수소 가스를 통과시켜 염산염을 형성시킨다. 고체 염산염을 재결정하여 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-디-n-프로필아미노-5-하이드록시-3-나프토에이트 염산염 1.55g을 얻는다.(융점 : 199 내지 200°C)

## 원소분석

계산치 : C, 67.03 ; H, 7.65 ; N, 3.13 ; Cl, 7.91

실측치 : C, 66.98 ; H, 7.76 ; N, 3.02 ; Cl, 7.61

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-디-n-프로필아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 1.5g을 물 5mL와 메탄올 50mL에 용해시킨다. 탄소상 팔라듐 1g을 가하고 생성된 혼합물을 약 50°C의 온도 및 4.22kg/cm<sup>2</sup>에서 수소화 한다. 수소화 완결된 후, 수소화 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하고 여액으로부터 용매를 증발시킨다. 이렇게 얻어진 잔사는 희석된 중탄산나트륨 수용액에 혼탁시키고 중탄산염 혼탁액을 동량의 클로로포름으로 수회 추출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 포화 염화나트륨 수용액

으로 세척한뒤 건조시킨다. 용매를 증발시켜 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 얻는다. 에탄올 용액중에서 염산염을 제조하는데, 이동안에는 분리된 생성물이 에틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염이기 때문에 에스테르교환 반응이 명백히 이루어졌음을 알 수 있다. 에탄올/에테르 용매 혼합물로부터 재결정하여 염산염 410mg을 수득한다(융점 : 202 내지 204°C).

질량 스펙트럼 : 319M<sup>+</sup>

#### 원소분석

계산치 : C, 64.12 ; H, 8.50 ; N, 3.94 ; Cl, 9.96

실측치 : C, 63.47 ; H, 8.10 ; N, 4.35 ; Cl, 10.15

#### 제조실시예 C

##### d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염

메틸-2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 59g을 출발물질로 사용하여 제조 실시 예 B의 과정에 따라, 메틸 2-벤질옥시-5-옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 43g을 얻는다(융점 : 178 내지 180°C).

다음에, 메틸 2-벤질옥시-5-벤젠설포닐옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 제조한다. 융점 : 135 내지 137°C ;

수율 : 옥시미노 화합물 40g으로부터 46.5g

메틸 2-벤질옥시-5-벤젠설포닐옥시미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 50g을 톨루엔 용액중에서 칼륨에틸레이트로 처리하고 에탄올로 재결정화하여 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-옥소-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염 약 22g을 수득한다. 융점 : 약220°C(분해)

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-옥소-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염 22.04g을 에탄올중에서 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 상응하는 5-하이드록시 화합물을 염산염으로부터 얻는다. 이화합물을 메탄올 용액중, 시아노수소화붕산 나트륨 존재하에서 프로피온알데하이드 알킬화하여 메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-5-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5, 6, 7, 8-테트라하이드로-나프토에이트론 염산염으로 얻는다. (8.3g, 융점 : 215 내지 216°C).

#### 원소분석

계산치 : C, 67.03 ; H, 7.65 ; N, 3.13 ; Cl, 7.91

실측치 : C, 66.75 ; H, 7.44 ; N, 3.25 ; Cl, 7.71

이 화합물을 메탄올중, 약 4.22kg/cm<sup>2</sup> 및 50°C에서 탄소상 팔라듐으로 수소화하고 에테르/에탄올 용매 혼합물로 재결정하여 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토레이트 염산염(융점 195 내지 196°C)을 얻는다(출발물질 2.1g으로부터 염산염 710mg을 얻는다).

#### 원소분석

계산치 : C, 63.24; H, 8.26; N, 14.0; Cl, 10.37

실측치 : C, 63.04; H, 8.27; N, 14.33; Cl, 10.56

#### 제조실시예 D

##### d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

메틸 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트(제조실시예 A) 0.5 그램을 에탄올 20mI에 용해시키고 50%(W/V) 수산화나트륨 수용액 20mI를 가한다. 이 혼합물을 18시간 동안 약 100°C로 가열한 후 반응혼합물을 열음-물 혼합물에 뜯는다. 충분한 양의 12N 염산 수용액을 가해 반응혼합물을 산성화한다. 상기 반응에서 형성된 d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토산은 산성층에서 불용성이어서 분리되며 3 : 1 클로로포름 이 소프로판을 추출물로 몇번 용해시킨다. 유기추출물을 합하여 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 진공하에서 용매를 증발시켜 암색의 점성오일을 얻고 이것을 클로로포름에 용해시킨 후 용출제로서 메탄올을 함유(0 내지 5%)하는 클로로포름을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그라피한다. TLC에 의해 목적하는 나프토산을 함유하는 것으로 나타난 분획을 합하고 이로부터 용매를 제거한다. 이렇게 얻어진 황금색 잔류 오일을 에테르에 용해시키고 에테르성 용액에 초기침전이 일어날 때까지 헥산을 가한다. d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토산의 황색결정성물질(융점 : 74 내지 75°C)을 얻는다.

#### 원소분석

계산치 : C, 66.86 ; H, 5.30 ; N, 13.00

실측치 : C, 66.63 ; H, 5.39 ; N, 12.79

질량 스펙트럼 : 323에서 분자이온

상기의 산 6.56그램을 티오닐 클로라이드 100mI 중에서 밤새 환류 온도로 가열한다. 다음에 반응혼합물

을 실온으로 냉각시키고 휘발성 성분을 진공하에서 제거한다.  $d_{11}$ -2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토일 클로라이드를 함유하는 잔사를 클로로포름으로 희석한다. 이후 14N 수산화암모늄 수용액 약 100mL를 가한다. 이 새로운 반응혼합물을 주위온도에서 1시간 동안 교반시키고 물로 희석한다. 유기상을 분리하고 수성상을 동량의 클로로포름으로 수회 추출한다. 클로로포름총을 합하여 물과 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름을 증발시켜 암색 정성오일을 얻는다. 오일을  $\text{CHCl}_3$ 로 연마하여 고체를 얻고 어과 케이크를 클로로포름에 용해시킨다. 클로로포름용액을 용출제로 메탄올의 양을 단계적으로 증가시킨(0→2%) 클로로포름을 사용하여 100g의 플로리실 상에서 크로마토그래피한다. 에테르로 전개시킨 TLC상의 한점(Rf=0.46)으로 나타나는 고체물질 1.8그램이 얻어진다. 이렇게 제조된  $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌의 융점은 128 내지 130°C이다.

#### 원소분석

계산치 : C, 67.07 ; H, 5.63 ; N, 17.38

실측치 : C, 66.87 ; H, 5.52 ; N, 17.48

수율 : 38.6%

#### 제조실시예 E

##### $d_{11}$ -1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

$d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(제조실시예 D) 3.4g과 이 소프로판을 100mL로부터 용액을 제조한다. 용액을 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 0.5g를 조금씩 가한다. 첨가가 완료된 후, 반응혼합물을 18시간동안 질소 불랭킷 하에서 환류온도로 가열시킨다. 다음에 반응 혼합물을 냉각시키고 냉각된 혼합물을 물로 희석시킨다. 수성혼합물에 1N 염산 수용액을 가하여 산성화한다. 수성산성총을 에테르로 추출하여 에테르 추출물을 폐기한다. 수성산성총에 10% 수산화나트륨 수용액을 가해 염기성화한다. 알칼리 총을 같은 양의 클로로포름/메탄올 용매 혼합물(3:1)로 수회 추출한다. 유기 추출물을 합하여 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 용매를 증발시켜  $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 잔사를 얻는다. TLC는 출발부위에 한점을 나타낸다. 고체의 적외선 스펙트럼은 아지도 그룹에 기인하는 흡수를 나타내지 않는다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고 클로로포름 용액을 염화수소 가스로 포화시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고는 잔사는 메탄올에 용해시킨다. 에테르를 초기침전시까지 가하고 용액을 밤새 냉각시킨다. 융점 235°C 이상의 황갈색 결정으로  $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염 0.48그램을 회수한다.

#### 원소분석

계산치 : C, 64.96 ; H, 8.36 ; N, 8.42

실측치 : C, 64.72 ; H, 6.54 ; N, 8.36

질량스펙트럼 : 분자이온 296

#### 제조실시예 F

##### $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염

$d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 0.5g을 THF/메탄올 용매 혼합물(1:1) 100mL에 용해시킨다. 라니이 닉켈 약 1g을 가하고 혼합물을 약 0°C에서 교반하면서 하이드라진 수화물 5mL를 적가한다. 적가가 완료된 후, 반응혼합물을 4시간동안 주위온도에서 교반한 뒤 여과한다. 여액으로부터 용매를 제거하면 황색잔사가 남는다. 클로로포름/메탄올/아세톤/수화암모늄(63 : 7 : 27 : 3) 용매계를 사용하여 TLC한 결과, Rf=0.63위치에서 한점이 나타났다.  $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌의 수율은 0.46g (100%)이다. 이 샘플 0.46g을 제조실시예 A의 과정에 따라 프로피온 알데하이드와 시아노 수소화붕산나트륨으로 알킬화하여  $d_{11}$ -1-카바모일-2-벤질옥시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염을 얻는다. TLC(9 : 1 클로로포름/메탄올) Rf=0.40 질량스펙트럼 : 분자이온 380

#### 원소분석

계산치 : C, 69.13 ; H, 7.98 ; N, 6.72

실측치 : C, 69.00 ; H, 8.17 ; N, 6.50

#### 제조실시예 G

##### 메틸 $d_{11}$ -2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트

#### 부분 (1)

메탄올 250mL 중의 메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 10g의 용액에 수소화붕소나트륨 10g을 냉각하면서 소량씩 가한다. 수소화붕소를 첨가한 후 혼합물을 약 3시간동안 교반하고 물로 희석시킨다. 수총을 같은 양의 클로로포름으로 수회 추출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 포화염

화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 용매를 증발시켜 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 7.0g을 얻는다.

오일상 잔사를 툴루엔 400mL에 용해시키고, 여기에 탈수제로서 앰버라이트(Amberlite) 153g을 가한다.

혼합물을 질소 불랭킷하에서 약 15분간 증류시키고 여과한 뒤 여액을 냉각시킨다. 여액을 증발시켜 용매를 제거한다. 생성된 잔사를 에테르/헥산 용매 혼합물로 재결정하여 메틸 2-벤질옥시-7,8-디하이드로-1-나프토에이트 6.5g(융점 : 97 내지 100°C).

### 부분 (2)

상기 화합물은 또한 다음과 같은 반응순서에 의해서도 제조된다. 메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 빙초산 중에서 피리디늄 브로마이드 피로마이드로 브브롬화시킨다. 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-5-옥소-6-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트(융점: 120 내지 124°C)를 얻는다. 브로모케톤 26그램을 메탄올 600mL에 혼탁시키고 수소화붕소 나트륨 20g을 가한다. 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-5-하이드록시-6-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트(융점 : 120 내지 122°C) 24.5그램을 얻는다. 하이드록시브로모 화합물 31.3그램을 아연분말 70g 및 빙초산 400mL 와 혼합한다. 반응혼합물을 질소불랭킷하에서 약 3시간동안 환류온도로 가열하고 여과한다. 여액을 얼음상에 놓고 수성 혼합물을 애틸 아세테이트로 추출한다. 애틸아세테이트 층을 분리하고 분리된 층을 물, 수성 중탄산나트륨, 다시 물, 마지막으로 염화나트륨 포화수용액으로 세척한다. 유기층을 건조시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 제거한다. 메틸 2-벤질옥시-7,8-디하이드로-1-나프토에이트 17.5그램을 얻는다(융점 : 88 내지 92°C).

### 부분 (3)

메틸 2-벤질옥시-7,8-디하이드로-1-나프토에이트[상기 부분(1) 또는 (2)로부터 제조] 6.5g, 85% m-클로로페벤조산 4.8g, 클로로포름 250mL 및 무수에탄올 25mL로부터 반응 혼합물을 제조한다. 반응 혼합물을 주위온도에서 밤새 방치한다. 진공하에서 휘발성 성분을 증발시켜 잔사를 얻고 이것을 클로로포름에 용해시킨다. 클로로포름 용액을 알루미나 [등급 I] 약 150g을 통하여 여과한다. 여액을 에테르-헥산 용매 혼합물로부터 재결정하여 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-5-에톡시-6-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프로에이트(융점 : 133 내지 137°C) 10.3그램을 얻는다.

### 원소분석

계산치 : C, 70.77 ; H, 6.79

실측치 : C, 70.72 ; H, 6.66

메틸-2-벤질옥시-5-에톡시-6-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 9.6그램을 4g의 앰버라이트 15 및 툴루엔 250mL 와 혼합한다. 이 혼합물을 약 15분간 환류 온도에서 가열시키고 여과한 뒤 여액을 냉각시킨다. 여액을 증발 건고시켜 잔사를 얻고 이것을 메탄올 300mL 에 용해시킨 뒤 암모늄 아세테이트 23g을 가한다. 시아노 수소화붕소나트륨 10g을 소량씩 가한다. 반응혼합물을 밤새 질소불랭킷하 주위 온도에서 교반한다. 다음에, 1N 염산수용액으로 희석하고 산성층을 에테르로 추출한다. 에테르 추출물은 폐기한다. 수층을 14N 수산화암모늄으로 염기성화하고 알칼리층을 동량의 클로로포름으로 수회 추출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름을 진공하에서 증발시켜 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 잔사를 얻는다. 유리염기를 에탄올에 용해시키고 12N 염산 수용액 2mL 를 가해 염산염으로 전환시킨다. 염산염 1.25그램을 얻는다. 염산염을 표준공정에 의해 유리염기로 전환시킨다. 이렇게 얻어진 유리염기 0.64그램을 비등 메탄올에 용해시키고, 여기에 옥살산 2수화물 280mg를 가한다. 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8,-테라하이드로-1-나프토에이트 옥살산염 600밀리그램을 얻는다(융점 : 181 내지 183°C).

### 원소분석

계산치 : C, 62.84 ; H, 5.78 ; N, 3.49

실측치 : C, 62.64 ; H, 5.79 ; N, 3.44

### 제조실시 예 H

메틸  $d_1$ -2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염

메틸 2-벤질옥시-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 24.8그램을 THF 200mL 와 메탄올 200mL 의 혼합물에 용해시킨다. 피리디늄 퍼브로마이드 하이드로브로마이드 28그램을 가하고 반응 혼합물을 주위온도에서 2.5시간동안 교반한 뒤 물로 희석시키고 생성된 수성 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-6-브로모-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 함유하는 클로로포름 추출물을 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 후 건조시킨다. 용매를 증발시켜 제거한다. 생성된 잔사를 빙초산 10mL 를 함유하는 DMF 500mL에 용해시킨다. 용액을 빙수욕에서 약 0°C 까지 냉각시킨다. 물 100mL 중의 나트륨 아지드 12g의 용액을 가한다. 반응혼합물을 2시간동안 냉각시키고 물로 희석시킨다. 수성 혼합물을 애틸아세테이트로 추출한다. 애틸아세테이트 추출물을 물로 세척하고 다시 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 애틸 아세테이트를 증발시켜 메틸  $d_1$ -2-벤질옥시-6-아지드-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 함유하는 잔사를 얻는다. 잔사를 THF에 용해시키고 THF용액을

메탄을 400mL로 희석시킨다. 용액을 약 0°C로 냉각시키고 수소화붕소나트륨을 소량씩 가한다. 반응혼합물을 주위 온도에서 약 2시간동안 교반하고 물로 희석한뒤 생성된 수성 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름을 분리하고 분리된 총을 물과 염화나트륨 수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 클로로포름을 증발시켜 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아지도-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 얻는다 잔사를 용출제로서 에테르의 양을 증가시킨(0 내지 100%) 헥산을 사용하여 플로리실 400g상에서 크로마토그래프한다. TLC에 의해 물질을 함유하는 것으로 나타난 분획으로부터 하이드록시 아지도 20g을 수득한다.

이렇게 하여 수득된 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아지도-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 약 20g를 사염화탄소 150mL에 용해시키고 트리에틸실란 25g 및 트리플루오로아세트산 30mL를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 20분간 교반시킨다음 얼음상에 놓는다. 수성 혼합물은 14N 수산화 암모늄으로 염기성화한다. 알칼리층을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 분리하고, 분리된 추출물을 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 뒤 건조시킨다. 클로로포름을 증발시켜 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트를 수득한다. 잔사를 THF 250mL와 메탄을 250mL에 용해시킨다. 이 혼합물에 라니이 닉켈 10그램을 가하고, 계속해서 메탄을 40mL중의 85% 하이드라진 수화물 10mL를 적가한다. 이 반응혼합물을 약 30분간 교반하고 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시키고 농축된 여액은 에틸아세테이트로 희석시킨다. 에틸 아세테이트 총을 10% 염산수용액으로 수회 추출한다. 수층과 산성추출물을 14N 수산화암모늄으로 염기성화하고 염기성 층을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 분리하고 분리된 추출물을 포화염화나트륨수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 용매를 증발시켜 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 15.5g을 얻는다.

상기 유리 염기의 일부를 염산염으로 전환시킨다. 이염 8.9그램을 물 1mL를 함유하는 메탄올에 용해시킨다. 5% 탄소상 팔라듐 2g을 가하고 혼합물을 4.22kg/cm<sup>2</sup>에서 수소화한다. 다음에 수소화 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에서 증발건고시킨다. TLC에 의해 메틸 dL-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염을 함유하는 한점으로 나타난 흰색 고체가 수득된다.

#### 최종생성물

##### [실시예 1]

##### dL-1-카보모일-2-하이드록시-6-디메틸 아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌 염산염의 제조

제조실시예 A에서 얻어진 고체 염산염 생성물을 물에 용해시키고 수층이 염기성이 될때까지 회중탄산나트륨 수용액을 가한다. 수층을 같은양의 클로로포름/이소프로판을 용매 혼합물로 수회 추출한다. 유기추출물을 합하여 염화나트륨 포화수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 메틸 dL-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 유리염기를 함유하는 오일 1.20g을 얻는다. 오일을 메탄을 60mL중에 용해시키고, 여기에 무수 하이드라진 10mL를 가한다. 반응혼합물을 약 하루동안 환류온도에서 가열시킨후 냉각시킨다. 휘발성 성분을 진공하에서 제거하고 dL-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프탈렌 카복시하이드라지드를 함유하는 잔사를 에탄을 125mL에 용새시킨다음 여기에 약 2g의 라니이 닉켈을 가한다. 이후 이 반응 혼합물을 약 1일간 환류온도로 가열하고 냉각시킨후 여과한다. 가스상 HCl을 용액에 통과시킨다. 휘발성 성분을 진공하에서 증발시키고 잔사를 에탄올로 재결정한다. dL-1-카바모일-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-나프탈렌 염산염 470mg을 수득한다(융점 : 249 내지 251°C, 분해)

#### 원소분석

계산치 : C, 57.67 ; H, 7.07 ; N, 10.35 ; Cl, 13.09

실측치 : C, 58.00 ; H, 7.27 ; N, 10.62 ; Cl, 12.92

##### [실시예 2]

##### dL-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌의 제조

제조실시예 A의 순서에 따라, 메틸 dL-2-벤질옥시--5-하이드록시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 4.0g을 트리에틸 실란과 트리플루오로아세트산의 혼합물로 4염화 탄소중에서 처리하여 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 얻는다. 이 화합물을 THF와 에탄올 중에서 하이드라진 수화물과 라니이 닉켈과 반응시켜 메틸 dL-2-벤질옥시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트를 얻는다. 6-아미노 화합물을 메탄을 200mL에 용해시키고 시아노 수소화 붕소나트륨 1g을 가한후 프로피온 알데하이드 100mL를 가한다. 반응혼합물을 밤새 질소불랭킷하 실온에서 교반하고 중탄산나트륨 포화수용액으로 희석시킨다. 알칼리층을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름추출물을 분리하여 염화나트륨 포화수용액으로 세척한뒤 건조시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 잔사를 얻고, 이를 클로로포름에 용해시킨후 글로로포름용액을 용출제로 메탄올의 양을 증가시킨(0→2%) 클로로포름을 사용하여 플로리실 100g상에서 크로마토그래피한다. 메틸 dL-2-벤질옥시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프로에이트를 함유하는 분획을 합하여 이로부터 용매를 증발시킨다 생성된 잔사를 염산염으로 전환시킨다(에탄올/에테르 용매 혼합물로 재결정후의 융점 : 170 내지 171°C, 수율=3.14g)

## 원소분석

계산치 : C, 69.51 ; H, 7.93 ; N, 3.24 ; Cl, 8.21

실측치 : C, 69.27 ; H, 7.66 ; N, 3.42 ; Cl, 7.94

성생물을 팔라듐 촉매의 존재하에서 수소화함으로써 탈벤질화하고 탈벤질화 화합물을 실시예 1의 순서에 의해 아마이드로 전환시킨다.

## [실시예 3]

d 3-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌

에틸 d 2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 3.60mg을 메탄을 100ml에 용해시키고 메타울성 용액을 약 0°C로 냉각시킨다. 이후 냉각시킨 용액을 암모니아 가스로 포화시킨다. 아미드화 혼합물을 거의 무수 상태의 조건하에 주위온도에서 약 5일간 방치한다. 이동안 TLC로 반응진행 과정을 추적하면 3-카바모일 화합물로 생각되는 보다 극성인 물질의 양은 점점 많아지고 출발물질의 양은 점점 적어진다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시키고 에탄올로 재결정한 후에 융점이 272 내지 274°C(분해)인 고체물질 d 3-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 280mg을 얻는다.

## 원소분석

계산치 : C, 62.47 ; H, 8.33 ; N, 8.57 ; Cl, 10.85

실측치 : C, 62.26 ; H, 8.26 ; N, 8.50 ; Cl, 10.69

## [실시예 4]

d 3-카바모일-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

프로피온알데하이드 대신 포름알데하이드를 사용하여 제조실시예 B의 방법에 따라 메틸 2-벤질옥시-6-아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염을 알킬화시킨다. 이렇게 제조된 메틸 d 2-벤질옥시-6-디메틸아미노-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염 융점은 에탄올로 재결정한후에 192 내지 193°C이다.

## 원소분석

계산치 : C, 64.36 ; H, 6.69 ; N, 3.57 ; Cl, 9.05

실측치 : C, 64.61 ; H, 6.76 ; N, 3.68 ; Cl, 8.81

화합물은 실시예 3의 방법에 의해 d 3-카바모일-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌으로 전환시킨다.

## [실시예 5]

d 1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염

메틸 d 2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프토에이트 염산염은 실시예 3의 방법에 의해 상응하는 1-카바모일 화합물로 쉽게 전환된다. 형성된 생성물은 실시예 2 및 7의 생성물과 동일하다.

## [실시예 6]

d 1-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

에탄올 50ml 중에 d 1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 0.7g을 용해시켜 용액을 제조한다. 용액을 저압 수소화 장치에 넣고 약 4.22kg/cm<sup>2</sup>에서 탄소상 팔라듐 촉매상에서 수소화시킨다. 수소의 이론양이 흡수된 후, 장치로부터 수소화반응 혼합물을 회수하고 여과하여 촉매를 분리한다. 여액으로부터 용매를 증발시켜 d 1-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 얻는다. 잔사를 메탄올에 용해시키고 염화수소가스를 메탄올 용액을 통과시켜 염산염을 제조한다. 초기 침전이 일어날때까지 용액에 에테르를 가하고 용액을 냉각시킨다. 이렇게 수득한 결정성 d 1-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로하이드로나프탈렌 염산염의 융점은 245°C이고 수율은 0.3g이다.

## 원소분석

계산치 : C, 54.44 ; H, 6.23 ; N, 11.54

실측치 : C, 54.57 ; H, 6.05 ; N, 11.36

질량 스펙트럼 : 296에서 분자이온

## [실시예 7]

d 1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염

d<sub>1</sub>-2-벤질옥시-1-카바모일-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염의 벤질그룹을 제조실시예 A의 방법에 따라 탄소상 팔라듐 촉매상에서 수소화시킴으로써 제거하여 d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염(실시예 5의 생성물과 동일) 약 0.4g을 얻는다.

염산염을 표준공정에 의해 유리염기로 전환시키고 유리염기를 크로마토그라피한다. d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 함유하는 분획을 합하고 용매를 증발시킨다. 고체를 에탄올중에서 염화수소가스를 이용하여 염산염으로 재전환시킨다. 에테르를 초기 침전이 일어날때까지 에탄올 용액에 가하고 용액을 약 -15°C로 냉각시킨다. 이렇게 정제한 d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염 결정의 융점은 168내지 170°C이고 수율은 29.4mg이다. 질량 스펙트럼 : 290에서 분자이온

#### 원소분석

계산치 : C, 62.47 ; H, 8.33 ; N, 8.57 ; Cl, 10.85

실측치 : C, 62.27 ; H, 8.04 ; N, 8.58 ; Cl, 11.06

#### [실시예 8]

제조실시예 G에서 제조된 1급 아민은 탄소상 팔라듐 촉매상에서 수소화시켜 탈벤질화 할 수 있고 생성된 화합물은 실시예 1,3 및 5에서 설명한 공정에 의해 카복스아마이드로 전환시킬 수 있다. 생성물은 실시예 6의 생성물과 동일하다.

또한, 제조실시예 G의 아민은 시아노 수소화봉산나트륨의 존재하에서 포름알데하이드, 아세트 알데하이드 또는 프로피온알데하이드로 알킬화될 수 있으며 생성된 디알킬아민은 상기 실시예의 공정에 의해, 탈벤질화하고 유리-하이드록시 화합물을 카복스아마이드로 전환시켜 실시예 1,2,3 및 4의 생성물과 동일한 생성물을 수득한다.

#### [실시예 9]

#### d<sub>1</sub>-3-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염

메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 염산염(제조실시예 H)을 메탄올에 용해시키고 메탄올 용액을 약 0°C로 냉각시킨다. 냉각된 용액을 암모니아 가스로 포화시키고 생성된 혼합물을 약 17일간 주위온도에서 방치한다. 이때 TLC는 아미드화 반응이 거의 완결되었음을 나타낸다. 반응혼합물을 탄소로 탈색시키고 여과한 후 여액을 진공하에서 농축시켜 d<sub>1</sub>-3-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌 염산염 3.5g을 수득한다(융점 : 약 300°C).

#### 원소분석

계산치 : C, 54.44 ; H, 6.23 ; N, 11.54 ; Cl, 14.61

실측치 : C, 54.17 ; H, 6.07 ; N, 11.30 ; Cl, 14.45

전술한 바와 같이, 일반식(I)의 화합물은 도파민 효능제이다. 따라서 도파민 효능제의 공통된 성질중의 하나로 마취된 자발적 고혈압쥐(SHR)에 있어서 혈압을 저하시킨다. 다음표 1은, 일반식(I)의 시험 화합물이 마취된 SHR에 있어서 1mg/kg 또는 그 이하의 용량에서 혈압을 강하시킨 결과를 나타낸다. 표에서, 첫째 열은 실시예 번호에 의해, 사용된 카바모일 하이드록시아미노 나프탈렌을 나타내고 나머지 4열은 4가지 다른 용량수준에서 특정화합물에 대한 혈압강하율+표준편차를 나타낸다.

#### [표 1]

각 실시예 번호의 화합물	마취시킨 자발적 고혈압쥐에 있어서 평균동백혈압의 강하율			
	투여량			
	7mcg./kg.	10 mcg./kg.	100mcg./kg.	1mg./kg.
9	-3.6±0.4	-5.2±0.8	-10.2±1.2	-18.3±4.3
4	-6.2±0.7	-14.0±0.5	-25.1±3.0	-32.5±2.2
3	-6.8±0.5	-19.6±0.8	-35.9±2.3	-41.9±1.6
1	-6.8±0.3	-5.7±0.3	-6.7±0.8	-6.0±0.5

도파민양 또는 도파민 효능성 화합물은 6-하이드록시 도파민-병변된 쥐를 사용한 실험에 있어서 회전형태에 또한 영향을 미친다. 이 실험에서는 Ungerstedt와 Arbuthnott[Brain Res 24, 485(1970)]의 순서에 의해 제조된 흑색-선조체-병변된 쥐가 사용된다. 도파민 효능작용을 갖는 화합물은 주사에 의해 쥐를 병변 반대측으로 회전하도록 한다. 잠복기후(화합물마다 다르다) 15분에 걸쳐 회전수를 센다. 투여할 약물을 물에 용해시키고 생성된 수용액을 1mg/kg용량으로 복강내 주사한다. 다음 표2는 이 실험의 결과를 나

타낸 것이다. 표2에서 1열은 실시예 번호로써, 사용된 화합물을 나타내고 2열은 회전 형태를 나타내는 쥐의 비율 그리고 3열은 평균회전수를 나타낸다.

[표 2]

각 실시예 번호의 화합물	회전형태를 나타내는 쥐의 비율	회전수
4	50	20
3	75	71

일반식(I)의 화합물은 프로락틴 분비저해제에 또한 유용하다. 이러한 작용을 가지는 도파민양 약물은 산후수유와 갈락토뇨증과 같은 부적절한 수유의 치료에 사용된다. 일반식(I)의 화합물은 다음 순서에 따라서 프로락틴 분비를 저해한다고 밝혀졌다. 체중 약 200g의 스프라그-돌리종 성숙한 숫쥐를 공기온도와 빛을 조절(오전 6시에서 오후 8시 사이에 빛을 준다)한 우리에 가두고 실험실 음식과 무제한의 물을 공급한다.

각 쥐에게, 실험화합물 투여 18시간 전에 수용성 혼탁액중의 레저핀 2.0mg을 복강내로 투여한다. 레저핀 투여는 프로락틴 수준을 일정하게 상승시키기 위한 것이다. 시험화합물을 물에 용해시키고 1mg/kg 용량 수준으로 복강내 투여한다. 각 화합물을 10마리 그룹에 투여하고 10마리의 비처리 대조그룹은 같은 양의 용매만을 투여한다. 처리한지 1시간후 모든 쥐들을 참수시키고 혈청  $150\mu\text{g}/\text{ml}$  표본의 프로락틴을 분석한다.

이 프로락틴 분비 저해 실험의 결과를 표 3에 나타내었다. 표에서 1열은 실시예 번호의 화합물이고; 2열은 프로락틴 분비 저해율이다. 용량은 1mg/kg이다.

[표 3]

프로락틴 분비 저해	
각 실시예 번호의 화합물	프로락틴 분비 저해 비율(신뢰 구간)
3	88 ( $p<0.01$ )
4	36 ( $p<0.05$ )
6	13 (N.S.)
9	18 (N.S.)
2,7	12 (N.S.)

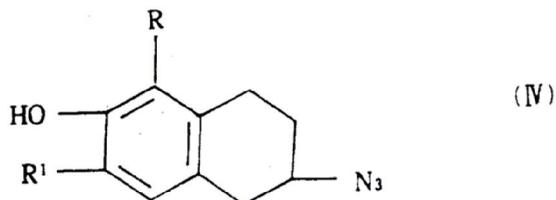
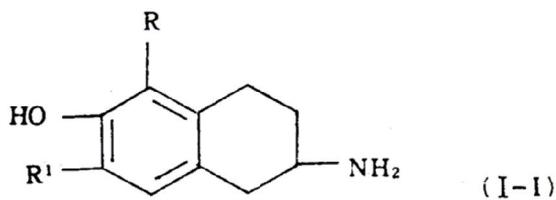
일반식(I)의 도파민양 화합물을 프로락틴 분비 저해 또는 파킨슨씨 증후군 치료 또는 저혈압 약물 또는 다른 도파민양 약리작용을 위해 사용하는 경우, 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 파킨소니증 또는 고혈압환자 또는 프로락틴 분비를 감소시킬 필요가 있는 환자에게, 파킨소니증 증후의 경감 또는 혈압강하 또는 상승된 프로락틴 수준의 저하에 유효한 모양으로 투여한다. 경구투여가 바람직하다. 비경구투여가 채택되는 경우 적절한 약학적 제형으로 피하 투여하는 것이 바람직하다. 복강내, 근육내 또는 정맥내투여와 같은 비경구투여의 다른 형태들 역시 동등하게 유효하다. 특히 정맥내 또는 근육내 투여시 약학적으로 허용된 수용성 염이 사용된다. 경구투여를 위해, 일반식(I)화합물의 유리염기 또는 염은 표준약제학적 부형제와 혼합하고 혼합물을 젤라틴 캡슐에 충진하거나 정제로 압축한다. 경구투여 용량은 포유동물 체중 kg당 0.01내지 10mg의 범위이고 비경구투여 용량은 0.0025내지 2.5mg/kg 범위이다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식(IV)의 화합물들을 라니이 닉켈 존재하에 하이드라진으로 또는 귀금속촉매 존재하에 수소로 환원

시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I-1)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서,

R 및 R<sup>1</sup> 중의 하나는 H이고 나머지 하나는 CONH<sub>2</sub>이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 용매가 메탄올 또는 에탄올인 방법.

#### 청구항 3

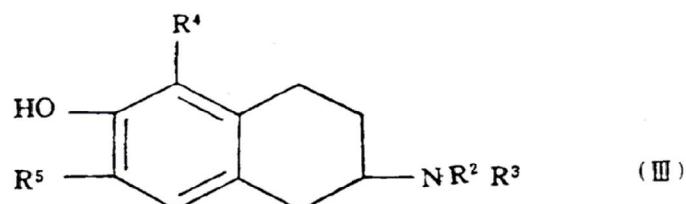
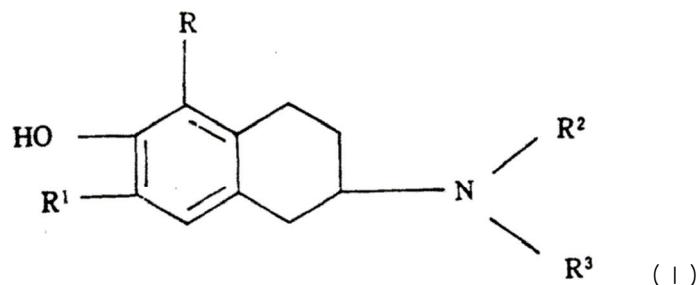
제1항에 있어서, 귀금속 촉매가 탄소상 팔라듐(Pd-on-carbon)인 방법

#### 청구항 4

제1항에 있어서, d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-벤질옥시-6-아지도-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을, 충분한 수소를 흡수하여 2-위치에서 분배되고 6-위치에서는 환원반응이 일어나도록 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소와 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 제조하는 방법.

#### 청구항 5

일반식(III)의 화합물을 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알칼올의 존재하에 NH<sub>3</sub>로 아미드화 시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서,

R 및 R<sup>1</sup> 중의 하나는 H이고 나머지 하나는 CONH<sub>2</sub>이며,

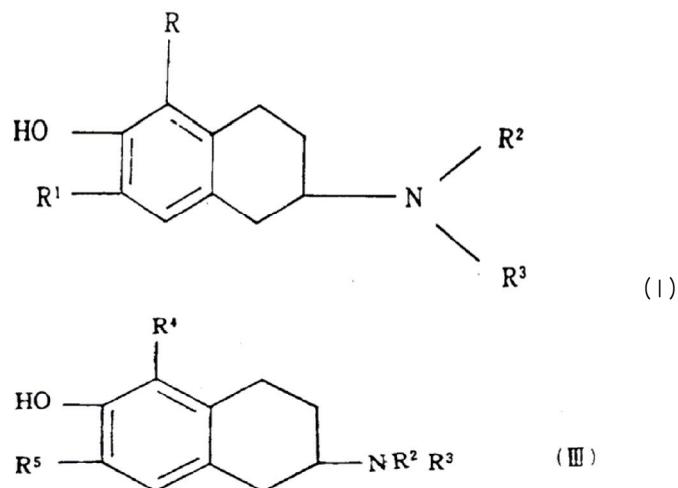
R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 H, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고,

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중의 하나는 H이고, 나머지 하나는 C=O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

#### 청구항 6

일반식(III)의 화합물을 유기 용매의 존재하에서 H<sub>2</sub> 및 라니이 닉켈로 아미드화시킴을 특징으로 하여 일

반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서,

R 및 R<sup>1</sup> 중의 하나는 H이고 나머지 하나는 CONH<sub>2</sub>이다.

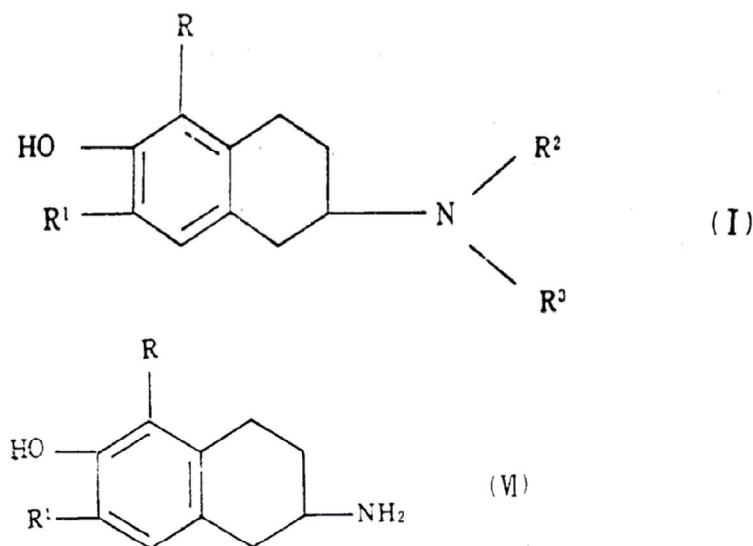
R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 H, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{NH} - \text{NH}_2 \end{array}$

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중의 하나는 H이고, 나머지 하나는

### 청구항 7

일반식(VI)의 화합물을 환원제 존재하에 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 알데하이드로, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬 할라이드로 알킬화 시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서,

R 및 R<sup>1</sup> 중의 하나는 H이고 나머지 하나는 CONH<sub>2</sub>이다.

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 H, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이다.

### 청구항 8

제5항, 6항 또는 7항에 있어서, 용매가 메탄올 또는 에탄올인 방법.

### 청구항 9

제5항에 있어서, 에틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-3-나프토에이트 하이드로클로라이드를 메탄올중에서 암모니아 가스와 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-3-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 제조하는 방법.

**청구항 10**

제5항에 있어서, 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트하이드로-3-나프토에이트 하이드로클로라이드를 메탄올중에서 암모니아 가스와 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-3-카바모일-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 제조하는 방법.

**청구항 11**

제5항에 있어서, 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트하이드로-3-나프토에이트 하이드로클로라이드를 메탄올중에서 암모니아 가스와 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌을 제조하는 방법.

**청구항 12**

제5항에 있어서, 메틸 d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트하이드로-3-나프토에이트 하이드로클로라이드를 메탄올중에서 암모니아 가스와 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-3-카바모일-2-하이드록시-6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로 나프탈렌 하이드로 클로라이드를 제조하는 방법.

**청구항 13**

제6항에 있어서, d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트하이드로-1-나프탈렌 카복스하이드라지드를 H<sub>2</sub> 및 라니이 닉켈과 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디메틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 제조하는 방법.

**청구항 14**

제6항에 있어서, d<sub>1</sub>-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트하이드로-1-나프탈렌 카복스하이드라지드를 H<sub>2</sub> 및 라니이 닉켈과 반응시킴을 특징으로 하여, d<sub>1</sub>-1-카바모일-2-하이드록시-6-디-n-프로필아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌을 제조하는 방법.