(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07C 69/16
C07C 69/63

(45) 공고일자 1988년10월22일
(11) 공고번호 88-002309

(21) 출원번호	특1983-0005053	(65) 공개번호	특1984-0006475
(22) 출원일자	1983년10월26일	(43) 공개일자	1984년11월30일

(30) 우선권주장 437063 1982년10월27일 미국(US)

(71) 출원인 신텍스(유. 에스. 에이)인코퍼레이티드 헤르비그 폰 모오즈
미합중국 캘리포니아 94304 팔로 알토 힐뷰 에뷔뉴 3401

(72) 발명자 고오든 헨리 존스
미합중 국, 캘리포니아 95014, 쿠퍼티노, 에드워드 웨이 21550
미카엘 찰스 베누티
미합중 국, 캘리포니아 샌프란시스코 21번 스트리트 4321
존 마이틀랜드 영
미합중국, 레드우드시티 서미트 로오드 300

(74) 대리인 이병호

심사관 : 신현문 (책자공보 제1475호)

(54) 나프탈렌 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

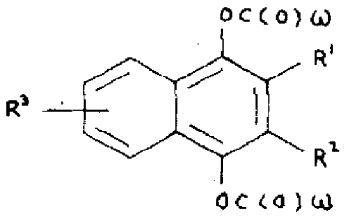
명세서

[발명의 명칭]

나프탈렌 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 특정 피부질환 치료제로 유용한 신규의 하기 일반식(I)의 나프탈렌 유도체의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기 일반식에서 R^1 및 R^2는 C_2-C_6 저급알콕시 또는 C_1-C_6저급알킬티오이고;

R^3는 수소, C_1-C_6 저급알킬, C_1-C_6 저급알콕시, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐 저급알킬, 임의 치환된 페닐 저급알콕시아미노, 저급알킬 아미노, 저급디알킬아미노, 할로, 시아노 또는 S(O)nR[여기서 R은 C_1-C_6 저급알킬; 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 페닐 저급 알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 3개 내지 9개의 환 원자를 가진 헤테로 사이클릭아릴(여기서 헤테로 사이클릭 알릴은 저급알킬, 저급알콕시, 할로 및 시아노로 부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다)이고 n은 0, 1 또는 2이다.] 및 이들의 약학적으로 허용된 산부 가염이며; w는 C_1-C_7 알킬이고; 단 R^1과 R^2가 메톡시이고 w가 메틸인 경우, R^3은 수소가 아니다.

본 발명은 또한 특정한 만성 재발성 구진린 피부병(chronic recurrent papulosguamous dermatoses), 예를들어 건선등을 치료하는데 유용한, 상기 일반식(I)의 화합물이 함유된 약학적 조성물도 제공한다.

건선은 상피세포가 과도 증식하여 점착성을 가지고 질병의 전형적인 인편 반점(scaley plague)을 형성함을 특징으로 하는 피부병이다. 현재 통용되는 유용한 요법(이것은 치료법이 아니다)은, 코티코스테로이드와 같은 호르몬 제제를 사용하거나 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 및 니트로젠 머스

타드(nitrogen mustards)와 같은 암의 화학요법제에 관련되는 화합물을 사용하여 상피세포 증식을 조절하는데 의존하고 있다.

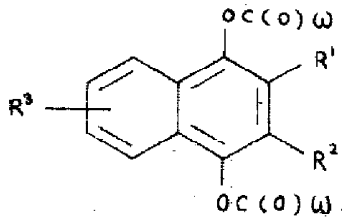
상기의 제제는 그 효과가 한정되며, 신장자극, 간독성 및 홍반과 간은 수많은 심각한 부작용을 초래한다.

2, 3-디메톡시-1, 4-디아세톡시-나프탈렌은 공지화합물이며 합성 중간체로 유용하다고 알려져 있으나, 유용한 생리적 작용은 알려진 바 없다[참조 : J. Chem. Res., Synop. 1980(4), 156-7 및 An. Quin, 1976, 72(3) : 247-53].

특정 나프토퀴논이 건선치료에 유용하다고 알려져 있다.

[참조 : 미합중국 특허 4,229,478 및 영국 특허 1,243,401]. 그러나 이들 화합물들은 피부자극, 피부의 오점 및 환자를 과민하게는 하는 것과 같은 결점을 가지고 있다. 놀랍게도, 본 발명의화합물들은 자극이 적으며, 피부에 오점을 만들지 않고, 건선치료시 내성을 유발시키지도 않음이 밝혀졌다. 더우기 본 발명의 화합물들은 보통 사용되는 국소 외용 제형으로, 보다 안정하다.

본 발명은 다음 일반식(I)의 화합물을 포유동물에게 국소 외용 투여하기에 적절한 형태의 약학적 조성물도 제공한다.



(I)

상기 일반식에서 R^1 및 R^2는 C_2-C_6 저급알콕시 또는 C_1-C_6저급알킬티오이고;

R^3는 수소, C_1-C_6저급알킬, C_1-C_6저급알콕시, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐 저급알킬, 임의 치환된 페닐 저급알콕시, 아미노, 저급알킬아미노, 저급디알킬아미노, 할로, 시아노 또는 S(O)nR[여기서 R은 C_1-C_6저급알킬; 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 페닐 저급 알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 3개 내지 9개의 환 원자를 가진 헤테로 사이클릭아릴(여기서 헤테로 사이클릭 아릴은 저급알킬, 저급알콕시, 할로 및 시아노로 부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다)이고 n은 0, 1 또는 2이다.] 및 이들의 약학적으로 허용된 산부 가염이며; w는 C_1-C_7 알킬이다.

또한 본 발명은 일반식(I)화합물의 건선-치료양을 포유동물에게 국소 외용시킴을 특징으로 하여 포유동물에 있어서 건선을 치료하는 방법도 제공한다.

보다 특이하게 본 발명은 R^3가 6-위치에서 수소, 브로모, 클로로, 플루오로 또는 시아노인 일반식(I)의 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 더욱 특이한 태양은 R^3가 6-위치에서 브로모, 클로로, 클루오로, 시아노, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시 및 이소 부톡시인 일반식(I)의 화합물이다.

본 발명의 특이한 태양 범위내에서 일반식(I) 화합물의 바람직한 그룹은 R^1 및 R^2가 C_1-C_4저급알콕시이고 W는 C_1-C_4저급알킬인 것이다.

본 명세서와 청구 범위에서 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄의 C_1-C_7 알킬그룹을 의미하며, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 및 n-헵틸이 있다. 용어 "저급 알킬"은 상기 정의한 바와 마찬가지로 C_1-C_6 알킬그룹을 지칭하며, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, 2,2-디메틸프로필 및 t-헥실등이 있다. 용어 "페닐 저급 알킬"은 C_1-C_6 알킬렌에 부착된 임의로 치환된 페닐환을 지칭한다.

용어 "저급알콕시"는 산소 잔기와 결합된 C_1-C_6 직쇄 또는 측쇄 지방족 그룹을 지칭하며, 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시등이 있다. "페닐 저급 알콕시"는 산소 원자와 결합된 C_1-C_6 알킬렌에 부착된 페닐 환을 지칭하며, 그 예로는 벤질 옥시, 4-콜로로페닐 에톡시 및 페닐-n-프로폭시 등이 있다.

용어 "저급 알킬티오"는 황 잔기와 결합된 C_1-C_6 직쇄 또는 측쇄 지방족 그룹을 지칭하며, 그 예로는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, i-부틸티오 및 n-헥실티오 등이 있다.

임의로 치환된 페닐은 저급알킬, 저급알콕시, 할로, 저급아실, 저급아실옥시, 시아노, 니트로, 아미노 및 저급 아실아미노로 부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐 환을 지칭한다.

용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 및 브로모를 지칭한다. 용어 "시아노"는 그룹-CN을 지칭한다. 용어 "아미노"는 그룹 $-NH_2$를 지칭한다.

용어 "저급알킬아미노"는 상기 정의된 바와같은 저급알킬로 치환된 아미노그룹을 지칭하며 그 예로

는 메틸티오, 에틸티오 및 n-부틸아미노 등이 있다.

용어 "저급디알킬아미노"는 2개의 저급알킬그룹으로 치환된 아미노그룹을 지칭하며, 그 예로는 디메틸 아미노, 디프로필아미노 및 메틸에틸아미노 등이 있다.

용어 "저급아실"은 그룹 $R^4C(O)$-[여기서 R^4는 C_1-C_5 저급알킬그룹이거나 임의로 치환된 페닐그룹이다]을 지칭하며 그 예로는 아세틸, 프로파노일, 부타노일 및 벤조일 등이 있다. 용어 "저급 알콕시 카보닐 알킬"은 알킬 그룹상에서 치환된 일반식 $R^5OC(O)$- 의 에스테르 그룹[여기서 R^5는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬이다]을 지칭하며 그 예로는 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐 메틸, 에톡시카보닐에틸, 프로폭시카보닐에틸등이 있다.

용어 "헤테로 사이클릭 아릴"은 질소, 산소 및 황으로 부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로 원자를 환상에 가지는 C_3-C_9 환상 방향족 화합물들을 지칭하며 그 예는 티아피라닐, 벤조티아피라닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 인다졸릴, 등이다. 이들 헤테로 사이클릭 아릴은 할로, 저급알킬, 시아노 및 저급알콕시로 임의 치환될수 있다.

다양한 R^3함유 헤테로 사이클릭 아릴 치환체의 경우에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 모 화합물의 약학적 성질에 역효과를 미치지 않는 비독성 약학적으로 허용된 산 부가염을 의미하며, 이들 산부가염에 관련되어 적절한 무기 음이온에는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트 등이 있고 적절한 유기음이온에는 아세테이트, 벤조에이트, 락테이트, 피크레이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 발레레이트, 타타레이트, 알리에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 석시네이트, 토실레이트, 아스코르베이트, 니코티네이트 아디페이트, 글루코네이트 등이 포함된다.

본 발명의 조성물을 포유동물에의 사용에 적합한 다른 국소 외용 조성물에는 유추한 편리한 방법으로, 투여를 위해 제형화할 수 있다. 이들 조성물은 다양한 약학적 담체 또는 운반체의 도움으로, 편리한 방법으로 사용되기 위해 제공될 수 있다.

일반식(I)의 나프탈렌은 특히 유효한 국소외용 조성물을 형성하기 위해 공지의 적절한 약학적 담체와 함께 제형화될 수 있다. 나스탈렌 화합물의 유효량은 제형화된 조성물 총량의 약 0. 0중량% 내지 약 10중량%이다.

제형화된 조성물의 나머지는 약 90 중량% 내지 99.999중량%의 적절한 부형제(여기에는 유효한 국소외용약학적 제형을 만들기 위한 약학적으로 허용되는 용매와 다른 첨가제가 포함될 수 있다)이다.

약학적으로 허용되는 용매는 사용되는 조건하에서 실질적으로 무독하고 비-자극성이어야 하며 분산제, 크림제, 연고제, 로오션제, 겔제, 거품제, 에어로졸, 용액제등과 같은 고전적인 제형으로 쉽게 제형화될 수 있어야 한다. 특히 적절한 용매는 물, 에탄올, 아세톤, 글리세린, 프로필렌 카보네이트, 디메틸설폭사이드(DMSO), 및 1,2-프로필렌 디올[예 : 프로필렌 글리콜, 1, 3-프로필렌 디올, 분자량 100 내지 10000의 폴리에틸렌글리클, 디프로필렌 글리클등]과 같은 글리클과 언급된 용매들의 혼합물이다.

외용 크림제는 수중유 또는 유중수의 반-고체유제로 제조될 수 있다. 정의에 의한 크림기제 제형은 유제인데, 이것은 액체(예 : 지방 또는 오일)가, 나프탈렌의 제1용매로 채택되는 다른 물질(예 : 글리클-물 용매상)에 작은 구(glolbule)로 분산되어 있는 2-상계이다. 크림제형은 지방족 알코올, 계면활성제, 광유 또는 바셀린, 그리고 산화 방지제, 방부제 또는 적합한 보조제와 같은 전형적인 약제학적 보조제를 함유한다. 전형적인 크림기제 제형은 다음과 같다 :

물/글리클 혼합물	50~99중량분
(15% 또는 그 이상의 글리클 지방족 알코올	1~20
비 이온성 계면활성제	0~10
광유	0~10
전형적인 약학적 보조제	0~5
활성성분	0.001~10

지방족 알코올, 비-이온성 계면활성제 및 다른 보조제들은 여기에 참고로 인용한 미합중국 특허 제3,934,013호 [poulsen]에서 논의되어 있다.

일반식(I)의 나프탈렌은 국소 외용 연고제로도 역시 제형화된다. "고전적"인 연고제는 광유, 백색 바세린, 글리콜과 같은 적절한 용매를 함유하며 프로필렌 카보네이트와, 계면활성제[예 : 스판(span) 및 트윈(tween)] 또는 울지방(wool fat, lonolin), 그리고 산화방지제와 같은 안정제 및 앞에서 언급한 다른 보조제 등과 같은 적절한 약학적 참가제를 포함할 수 도 있는 반고체 무수조성물이다. 다음은 전형적인 "고전적"연고 기제의 예이다 :

백색 바셀린	40-94중량분
광유	5-20
글리클 용매	1-15
계면활성제	0-10
안정제	0-10

활성성분	0.001-10.0

프로필렌카보네이트를 함유하는 다른 적절한 연고기제 제형은 미합중국 특허 제4,017,615호 [Propylene Carbonate Ointment Vehicle" by Shastri et al issued April 12, 1977]과 미합중국 특허 제3,924,004[Fatty Alcohol-propylene Carbonate-Glycol Solvent Cream Vehicle"by Chang et al issued Dec. 2, 1975]에 기술되어 있다. 적절한 많은 이들 출원서가 여기에 참고로 인용되었다. 다음은 프로필렌글리클을 함유하는 전형적인 연고기제 제형이다 :

활성성분	0.001-10.0중량분	계면활성제	0-10
프로필렌 카보네이트	1-10	백색바셀린	70-97
용매	1-10		

적절한 용매, 계면활성제, 안정제등은 미합중국 특허 제3, 934, 013호 기술되어 있으며 여기 참고로 인용되었다.

적절한 전형적인 "비-고전적"무수의 물로 씻어낼 수 있는 "연고형태"기제는 미합중국 특허 제 3,592,930호 [Katz and Neiman] 기술되어 있으며 여기에 참고로 인용되었다. 이러한 기제를 사용한 본 발명의 대표적인 조성물은 다음과 같다 :

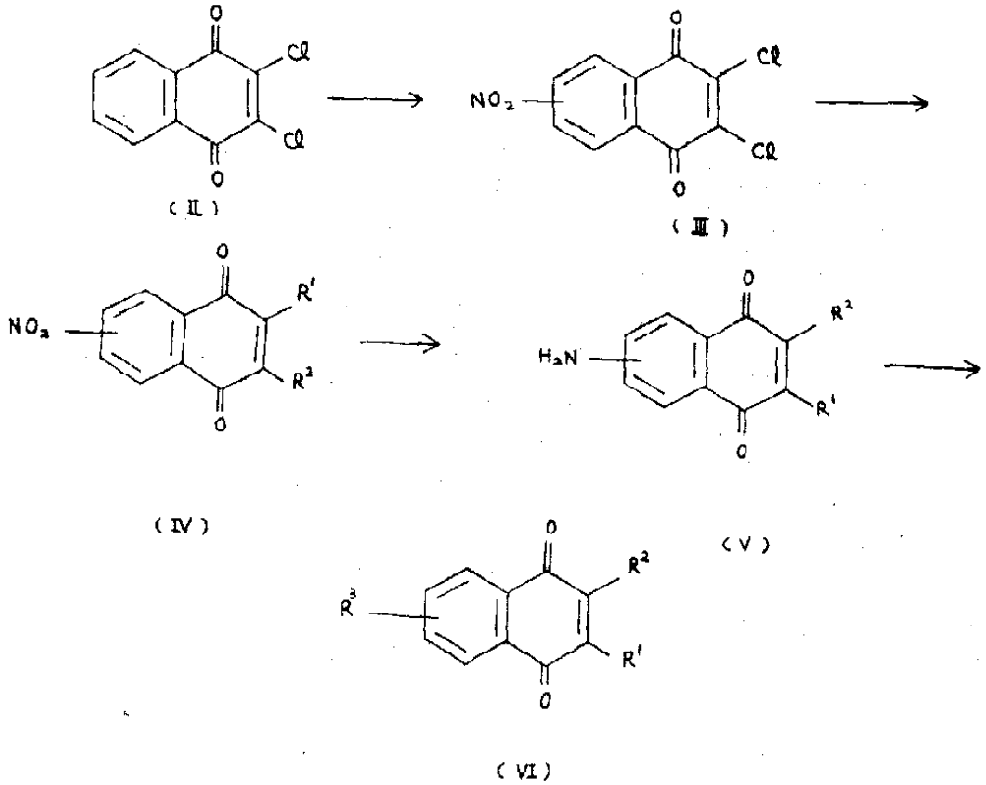
글리클용매	40-35중량분	적합한 커플링화제	0-15
지방족알코올	15-45	침투제	0-20
적합한 가소제	1-15	활성성분	0.001-10.0

본 발명의 또 다른 국면은 일반식(I)의 화합물[여기서 R^3, n, R^1 및 R^2는 상기 정의한 대로이다]을 국소외용 투여함으로써 포유 동물에 있어서 건선을 치료하는 방법이다. 일반적으로 포유동물에 있어서 항-건선효과를, 본 발명의 나프탈렌-함유 조성물의 약학적 유효량, 즉 상피세포 증식을 감소시키는 량을 염증부위에 바름으로써 얻어진다. (항 건선 효과)먼저, 나프탈렌을 위에서 기술한 대로 적절한 약제학적 제형으로 제조시킨 뒤 감염부위에 접촉시킨다. 나프탈렌 화합물의 유효량은 특정한 상태와 치료받는 포유동물에 의존하며, 약제학적 조성물의 0.001 중량% 내지 10중량% 사이에서 변화한다. 바람직하게는 제형 무게의 0.01% 내지 1%사이여야 한다.

제형에 있어서 이러한 용량수준을 사용하며, 약학적으로 유효하며 부작용을 생성시키지 않는 양, 즉 항-건선 효과에는 충분하나 부작용을 나타내지는 않는 양을 감염부위에 적용한다.

일반식(I)의 화합물은 일반식(V) 또는 (VI)의 화합물로 부터 제조될 수 있다.

일반식(V) 또는 (VII)의 중간체 [여기서 R^3는 수소외의 다른 치환체이다]는 아래의 반응 순서에 의해 제조될 수 있다.



여기서 R^1, R^2 및 R^3는 위에서 정의한 대로이다.

일반식(III)의 화합물은 2, 3-디할로나프토퀴논, 바람직하게는 2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논[일반식(II)의 화합물, Aldrich Chemical Co. 에서 구입할 수 있다]으로 부터 출발하여 이것을 직접니트

로화시킴으로써 제조된다. 반응은 폴리사이클릭 방향족 화합물이 5- 및 6-니트로 -2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논, 즉 일반식(III)의 화합물을 생성시키는 공지 방법으로 진행된다. 반응은 낮은 PH의 용매, 바람직하게는 농황산에서 반응이 완결되기에 충분한 시간동안 20℃ 내지 100℃ 에서 전형적으로 농질산을 사용하여 진행된다. 반응온도와 반응시간에 따라, 5-니트로이성체 : 6-니트로 이성체 혼합물의 비율은 10 : 1 내지 1 : 10의 범위이며, 대표적으로는 8 : 1이다.

일반식(IV)의 화합물은, 일반식(III)의 화합물 5- 및 6-니트로 -2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논을 알칼리금속 알콕사이드(여기서 알콕시 잔기는 R^1=R^2 이다)와 축합시켜 합성된다. 반응은, 반응을 완결시키기에 충분한 시간 즉 약 2시간 내지 약 48시간 동안 약 20℃ 내지 약 100℃의 온도에서 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드 등과 같은 불활성 유기용매중에서 바람직하게 진행된다.

R^1=R^2 이고 또 저급알킬티오인 일반식(IV)의 화합물은 알칼리 금속 알콕사이드 대신 알킬머캅탄의 알칼리금속염을 사용한 것을 제외하고는 알콕시화합물의 경우와 마찬가지 방법으로 일반식(III)의 화합물로 부터 제조된다.

일반식(V)의 화합물은, 공지의 촉매적 또는 비-촉매적 환원방법을 사용하여 일반식(IV)의 화합물로부터 제조된다.

리튬 알루미늄 하이드라이드, 수소화붕소나트륨 등과 같은 유기-금속 환원제는 물론 과립화 철과 염산, 주석과 염산등과 같은 금속-산 환원제 조성물 또는 아연분말과 수성 알코올 또는 알루미늄 아말감과 수성알코올과 같은 중성 환원제 조성물이 이 환원반응에 사용될 수 있다. 환원은 일반식(IV)의 화합물을 전형적으로 탄소상팔라디움의 촉매적으로 충분한 양의 존재하 과량의 하이드라진으로 처리함으로써 바람직하게 이루어진다. 반응은 실온에서 쉽게 일어나며, 반응시간은 하이드라진을 반응혼합물에 첨가하는 속도에 의해 좌우되는데 약 1 내지 약 10시간이 대표적이다.

R^3 가 수소인 일반식(VIII)의 화합물은 일반식(II)의 화합물을 앞에서 기술한 대로, 알칼리금속 알콕사이드 또는 머캅탄의 알칼리 금속염과 반응시켜 제조한다.

R^3 가 저급 알킬아미노 또는 저급디알킬아미노인 일반식(VI)의 화합물은, 알킬화아미노그룹에 대한 논문에서 잘 알려진 방법으로 일반식(V)의 화합물을 메틸아이오다이드와 같은 알킬할라이드와 반응시켜 제조된다. 예를 들어 다음과 같은 화합물이 제조될 수 있다 :

6-메틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-디메틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-에틸메틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

및 6-메틸아미노-2, 3-디메틸티오-1, 4-나프토퀴논.

일반식(V)의 화합물은, 이것을 산성수용액에 녹인 용액에 알칼리금속 아질산염의 용액에 가함으로서 일반식(VI)의 화합물(여기서 R^3 는 할로이다)로 전환된다. 이것의 초기반응은 나프토퀴논 환의 5- 또는 6-위치에 디아조늄염을 형성하는 것이다. 염은 상응하는 할로겐산에 분산 또는 용해된 하로겐화 제1구리 용액에의해 분해된다. (the sandmeyer reaction)이 고전적인 반응은 다음 문헌에서 중요하게 다루어지고 있다[Bigelow, Org. Synthesis, Coll. Vol. I, 126-133(1941)]

상기 샌드메이어 반응의 변형은 R^3 가 시아노인 일반식(VI)의 화합물을 제조하는데 유용하며, 여기서 디아조늄염은 하로겐화 제1구리/할로겐화 존재하에서 분해되는 것이 아니라 알칼리금속 시아나이드와 할로겐화 제1구리 존재하에서 분해된다. 이 변형 샌드메이어 반응에 대한 보다 상세한 설명은 다음을 참조한다.

[Clarke and Read, Org. Synthesis, Coll. Vol. I, 514(1941)]

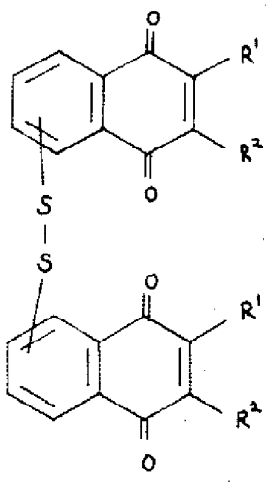
R^3 가 임의로 치환된 헤테로사이클릭 아릴티오그룹, 임의로 치환된 페닐티오 또는 알킬티오인 일반식(VI)의 화합물들도 역시 상기 디아조늄 염으로부터 제조된다.

예를 들어 일반식(V)화합물의 디아조늄 염을 티오페놀의 알칼리 용액과 반응시켜 R^3 가 페닐티오인 일반식(VI)의 화합물을 얻는다. 전형적으로, 디아노쥼염의 치환반응은 불활성 유기용매중 티오페놀의 알칼리 용액을 가함으로써 30℃~75℃에서 진행된다. 바람직한 용매는 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란 등과 같은 불활성 용매이다. 반응시간은 10분 내지 약 24시간까지 변화할 수 있다.

헤테로 사이클릭 아릴티오 화합물들은 일반식(IV)의 2, 3-디알콕시 -5 또는 6-니트로-1, 4-나트포퀴논을 디메틸포름아마이드와 같은 불활성 유기 용매중의 알칼리 금속 하이드라이드와 섞인 트리올-치환된 헤테로 사이클릭 아릴의 용액에 가함으로써 바람직하게 진행된다.

반응은 약 10 내지 약 60분간에 걸쳐 -75° 내지 -25℃에서 전형적으로 수행된다.

R^3 가 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 또는 임의로 치환된 페닐알킬티오인 일반식(VI)의 화합물들의 제조를 위한 바람직한 공정은, 먼저 일반식(V)의 화합물을 다음 일반식(VII)의 디(2, 3-R^1, R^2 -1, 4-나프토퀴논)-5 또는 6-디설파이드로 전환시키는 것이다.



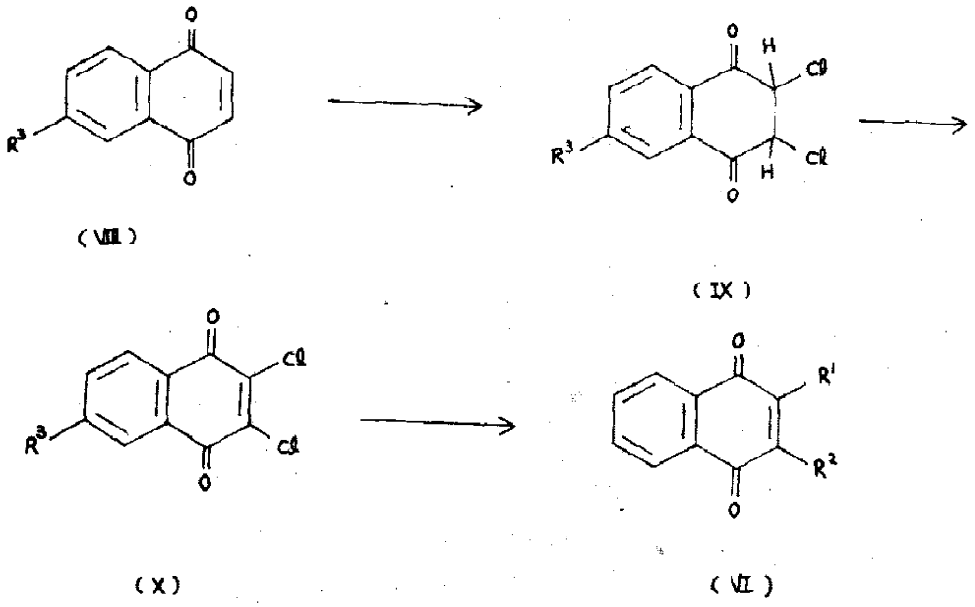
(VII)

여기서 R^1 및 R^2는 위에서 정의한 바와 같다.

불활성 유기 용매중의, 아세테이트, 프로파노에이트, 부타노에이트 등과 같은 알칼리 토류 또는 알칼리 금속 티올카복실레이트 [일반식 $M(OC(CH_2)ySH)_x$ 여기서 y는 0에서 18까지의 정수이고 M은 알칼리 또는 알칼리토류 금속이며 X는 언급된 금속의 원자가이다] 혼합물을 약 1 내지 약 120분, 바람직하게는 5분 내지 30분에 걸쳐 -10 내지 +10℃의 온도에서 일반식(V)의 화합물의 분산액 또는 용액에 가한다. 반응매체는 디메틸포름아마이드, 디메틸 설폭사이드등과 같은 다양한 극성 불활성 용매를 포함한다. 20℃ 내지 50℃에서 약 1시간 내지 10시간 동안 반응시킨뒤 디설파이드가 분리된다. 이어서 이 화합물은, 먼저 디설파이드를 불활성 유기 용매중의 수소화붕소나트륨으로 처리하고 다음에 이 혼합물에 이 알킬설페이트, 알킬할라이드, 페닐알킬할라아드 등과 같은 적절한 알킬화제를 1 내지 10시간 동안 약 -10℃ 내지 약 75℃의 온도에서 가함으로써 일반식(VI)의 알킬 또는 페닐 알킬설파이드를 제조하는데, 사용될 수 있다. 이러한 알킬화제의 예는 메틸브로바이드, 메틸아이오다이드, 디메틸설페이트 및 벤질 브로마이드이다. 본 명에서에서는 알킬화제로서 알킬 아이오다이드가 바람직하게 사용된다.

적절한 조건에서 헤테로사이클릭 아릴 치환체를 함유하는 화합물이 제조된다. 예를 들어 2, 3-디알콕시-5-(피리딘-4-일티오)-1, 4-나프토퀴논의 메틸 설페이트염은 테트라하이드로퓨란과 같은 불활성 유기용매중에서 디메틸설페이트와 혼합함으로써 쉽게 제조되다. 이러한 형태의 염 형성은 이 분야에서는 공지의 사실이다.

R^3가 6-할로인 일반식(VI)의 화합물을 제조하기 위한 특히 바람직한 방법을 다음 반응 순서에 나타내었다.



여기서 R^1 및 R^2는 위에서 정의한 바와 같다.

일반식(VIII)의 화합물은 다음 문헌에 기술된 방법에 따라 제조된다[J. Am. Soc., 70, 3165(1948)and Ibid., 71, 3615(1949))]할로 치환된 부타디엔을 1, 4-벤조퀴논과 -10℃ 내지 30℃의 온도, 바람직하게는 25℃에서 24 내지 72시간동안 바람직하게는 40 내지 48시간동안 아세톤과 같은

용매중에서 반응시킨다. 일반식(VIII)의 5,7-디하이드로 화합물을 회수하고 상기 논문에서 기술된 바와 같은 나트륨 디크로메이트, 나트륨 나이트라이트 등의 산화제로 처리하여 일반식(Ⅷ)의 화합물을 얻는다. 일반식(IX)의 화합물은, 실온에서 빙초산, 니트로벤젠, 4염화탄소 등과 같은 용매에, 바람직하게는 빙초산에 용해시킨 일반식(VIII)화합물의 용액에 염소가스를 주입시켜 제조한다.

공지 방법으로 분리될 수 있는 이 화합물을 아세트산과 같은 용매에 용해시킨후 1/2 내지 4시간 동안 환류하에서 가열하면서 나트륨 아세테이트, 요오드, 염화철(III), 디메틸포름아마이드 또는 알코올과 같은 적절한 촉매와 염소 가스로 처리하여 일반식(X)의 화합물을 생성시킨다. R^3가 할로인 일반식(VI)의 화합물은 일반식(x)의 화합물을 나트륨 알콕사이드 나트륨 메톡 사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드와 메탄올, 디메틸 포름아마이드 등과 같은 무수 용매(용매는 알콕시 그룹상의 알킬 사슬의 길이에 따라 선택된다)중에서 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 1/2 내지 3시간 동안 바람직하게는 1/2 내지 1 1/2 시간동안 환류하에서 가열한다.

일반식(VI)의 화합물은 결정화 같은 통상의 방법으로 회수 된다.

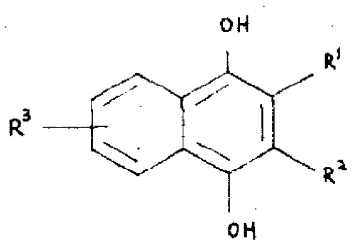
R^1과 R^2가 저급알킬티오인 일반식(VI)의 화합물은, 알칼리금속 알콕사이드를 알킬 머캅탄의 알칼리 금속염으로 치환된 것을 제외하고는 디메틸 포름아마이드와 같은 용매를 사용하면서 알콕시 화합물에서 기술한 방법대로 제조할 수 있다.

중간체인 2-클로로-1, 3-부타디엔(클로로프로펜)은 다음회사로 부터 구입할 수 있다(Pfaltz and Bauer Chemical Co.) 2-브로모-1, 3-부타디엔과 2-플루오로-1, 3-부타디엔은 공지방법, 예를 들어 다음문헌에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[J. Am. Chem. Soc., 55 786(1933) 및 U.S. patent No. 2,401,850]

일반식(VI)의 중간체[여기서 R^3는 저급알킬, 저급알콕시, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페닐 저급알킬 또는 임의로 치환된 페닐 저급알콕시이다]는, 일반식(V)의 화합물의 디아노쥼 염을 알코올(예 : 메탄올, 에탄올, 벤질알코올 등)과 같은 적당한 화합물과 반응시키는 것과 같은, 이 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 중간체는 반응순서(II)에 나타낸 방법 [여기서 2-할로-1, 3-부타디엔은 2-메틸-1, 3-부타디엔(이소프렌), 2-에틸-1, 3-부타디엔 등과 같은 적당한 1, 3-부타디엔으로 대치한다]에 의해 제조될 수도 있다.

일반식(I)의 화합물은 다음과 같이 제조한다 : 먼저 일반식(VI)의 화합물을 예를 들어 탄소상 팔라디움과 같은 촉매 존재하 대기압에서 수소화하여 환원시킴으로써 일반식(XI)의 화함합물들을 형성시킨다.



(XI)

상기식에서, R^1, R^2 및 R^3는 위에서 정의한 바와 같다.

다른 방법으로는, 이 환원은 아연/아세트산(R_3=H인 화합물을 위해 바람직하다), THF 또는 DME와 같은 용매중의 $NaBH_4$, 수성체계중의 $NA_2S_2O_8$, 사이클로 헥스(사디)엔과의 촉매전이 수소화등을 이용하여 성취될 수도 있다.

이후 일반식(XI)의 화합물을 필요한 알카노산 또는 그들의 반응성 유도체로 아실화시킨다. 이 아실화는 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르 등과 같은 용매중에서 아세트산 무수물과 같은 알카노일 무수물 및 피리딘을 사용하여 적절하게 진행될 수 있다(물론, 이 아실화는 편리한 경우 반응조건의 알맞은 선택에 따라, 일반식(VI)의 화합물을 일반식(I)의 화합물로 전환하는 1단계 공정의 일부로 진행될 수도 있다) 일반식(I)의 화합물은 재결정화에 의해 회수한다. 일반식(I)의 설피닐 나프탈렌은, 상응하는 티오 화합물을 불활성 유기용매중에서 적절한 과산류의 화학양론적양으로 산화시켜 제조된다.

설포닐 치환체를 가지는 일반식(I)의 화합물은, R^3가 설피닐 그룹인 일반식(I)의 화합물을 전형적으로 1 내지 10시간 동안 -10 내지 75℃에서 적절한 과산류로 더욱 산화시킴으로써 제조된다. 목적하는 설포닐 화합물을 제조하기 위해 바람직하게는, 실온에서 불활성유기 용매중의 m-클로로퍼벤조산을 사용한다.

다음의 기술은 이분야에거 숙달된 자가, 보다 명백히 이해하고 본 발명을 실행해 볼 수 있도록 제공되었다.

발명의 범위를 제한하지는 않으며 단순한 설명이라는 점을 고려해야만 한다.

[제조실시예 1]

2, 3-디클로로-5-및 6-니트로-1, 4-나프토퀴논

[일반식(III)화합물의 제조]

2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논의 미세분말(50g, 0.22몰)을 발열반응의 온도가 60℃까지 상승되도록

하는 비율로 농황산(170㎖)와 90%질산(102㎖)의 교반 혼합액에 첨가한다.

생성된 혼합물을 추가 2시간동안 60℃에서 교반한다. 황색 결정성 고체를 여과해내고 물로 철저히 세척한후 클로로포름을 재결정하여 5-니트로 이성체 22.9g(융점 : 156 내지 157℃)을 얻는다. 위의 강산성 여과물을 얼음물에 쏟는다.

생성된 고체를 여과해내고 물로 철저히 세척한뒤 건조시켜 5- 및 6-이성체의 혼합물 20.8g을 얻는다. 이 혼합물을 아세트산과 클로로포름 : 이소프로판올로 분획 결정하여 6-니트로 이성체 2.8g을 얻는다(융점 : 184 내지 187℃) 모액을 클로로포름 : 사이클로헥산 혼합물로 용출시키면서 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그라피하고 재결정하여 5- 및 6-이성체들의 추가량을 얻는다.

[제조실시예 2]

2, 3-디메톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논

[일반식(IV)화합물의 제조]

A. 무수 테트라하이드로푸란(15㎖)중의 2, 3-디클로로-5-니트로-1, 4-나프토퀴논(2.72g, 10밀리몰)의 용액을 1N나트륨 메톡사이트(25㎖, 25밀리몰)용액에 가하고 생성된 용액을 16시간동안 22° 에서 보관한다. 다음에 아세트산(1㎖)을 가하고 용액을 진공하에서 농축한뒤 잔사를 물(50㎖)과 클로로포름(100㎖) 사이에서 분배시킨다. 수층은 클로로포름으로 추가 추출한다(2×50㎖). 결합시킨 클로로포름 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 메탄올로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논 1.99g을 얻는다.(융점 : 156 내지 157℃)

B. 마찬가지로, 2, 3-디클로로-5-니트로-1, 4-나프토퀴논 대신 2, 3-디클로로-6-니트로-1, 4-나프토퀴논을 또 나트륨 메톡사이트 대신 나트륨 알콕사이드를 사용하여 다음 화합물을 제조한다 : 2, 3-디메톡시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논, 융점113 내지 114℃;

2, 3-디메톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로폭시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로폭시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-부톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-부톡시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-부톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-부톡시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-펜틸옥시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-펜틸옥시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-펜틸옥시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-헥실옥시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-헥실옥시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-헥실옥시-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-(2, 2-디메틸프로폭시)-5-니트로-1, 4-나프토퀴논; 및 2, 3-디(2, 2-디메틸프로폭시)-6-니트로-1, 4-나프토퀴논.

C. 마찬가지로, 2, 3-디클로로-6-니트로-1, 4-나프토퀴논을 2, 3-디클로로-5-니트로-1, 4-나프토퀴논 대신 치환하고 알킬머캅탄의 나트륨 염을 나트륨 메톡사이드 대신 치환시켜 예를들어 다음과 같은 화합물을 제조한다 :

2, 3-디메틸티오-6-니트로-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로필티오-6-니트로-1, 4-나프토퀴논; 및 2, 3-디-n-헥실티오-6-니트로-1, 4-나프토퀴논

[제조실시예 3]

하이드라진(4.0㎖, 97%의 125밀리몰)을 제조실시예2의 표제 화합물(19.9g, 75.6밀리몰), 5% 탄소상 팔라디움(10g) 및 에탄올(750㎖)의 교반 혼합액에 질소 대기하에서 2시간동안 적가한다.

촉매는 셀라이트 패드를 통해 여과해 내고 뜨거운 에탄올(2×300㎖)로 세척한다. 결합시킨 여과물과 세척액을 진공하에서 농축 건조시키고 잔사는 물 : 에탄올(1.5 : 1)로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논 14.6g을 얻는다(융점 : 116 내지 117°)마찬가지로, 제조실시예2의 화합물을 2, 3-디메톡시-5-니트로-1, 4-나프토퀴논는 대신 치환하여 다음의 화합물을 제조한다 :

2, 3-디메톡시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논, 융점 196 내지 197℃;

2, 3-디메톡시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로폭시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로폭시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-부톡시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-부톡시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-부톡시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-부톡시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-펜실옥시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-펜실옥시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-펜실옥시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-펜실옥시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-헥실옥시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-헥실옥시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디(2, 2-디메틸프로폭시)-5-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디(2, 2-디메틸프로폭시)-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메틸티오-6-아미노-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-i-프로필티오-6-아미노-1, 4-나프토퀴논; 및

2, 3-디-n-헥실옥시-6-아미노-1, 4-나프토퀴논.

[제조실시예4]

5-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논

[R^3가 5-클로로인 일반식(VI)화합물의 제조]

물(5㎖)중의 아질산 나트륨(0.69g, 10밀리몰)을 0 내지 5℃에서 농 염산(1.7㎖)을 함유하는 5 : 1 아세트산 : 물(25㎖)중의 5-아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(1.7g, 5밀리몰)의 용액에 가한다. 다음에, 반응혼합물을 -5℃로 냉각후 아질산 나트륨 추가량(0.69g)을 가하고 다시 농염산(5㎖)중의 염화구리(0.6g)용액을 가한다. 혼합물을 22℃로 가온하고 고체 염화구리를 혼합물이 녹색을 띨때까지 조금씩 가한다.

이후 물을 가하고 침전되는 황색 고체를 여과한뒤 물로 세척하고 메탄올 : 물(2 : 1)로 재결정하여 5-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논 1.01g(융점 : 120 내지 121℃)을 얻는다.

마찬가지로, 2, 3-디메톡시-5-아미노-1, 4-나프토퀴논을 적당한 화합물로 치환하여 다음 화합물들을 제조한다. :

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-n-프로폭시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-n-프로폭시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-i-프로폭시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-i-프로폭시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-n-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-n-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-s-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-s-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-n-펜틸옥시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-n-펜틸옥시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-s-펜틸옥시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-s-펜틸옥시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-n-헥실옥시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-n-헥실옥시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-i-헥실옥시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-i-헥실옥시-1, 4-나프토퀴논;

5-클로로-2, 3-디-(2, 2-디메틸프로폭시)-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-(2, 2-디메틸프로폭시)-1, 4-나프토퀴논;

6-메톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-에톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-i-부톡시-2, 3-디-n-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-페닐에톡시-2, 3-디-n-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디메틸티오-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-i-프로필리오-1, 4-나프토퀴논; 및

6-클로로-2, 3-디-n-헥실티오-1, 4-나프토퀴논.

[제조실시예5]

5-시아노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논

[R^3가 시아노인 일반식(VI)화합물의 제조]

물 (6㎖)중의 아질산 나트륨(2.21g, 32밀리몰)용액을 0 내지 5℃에서 농 염산(6.7㎖)을 함유하는 3 : 1 물 : 테트라하이드로푸란(20㎖)중의 5-아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(3.73g, 16밀리몰)의 교반 현탁액에 가하고 생성된 혼합물을 0 내지 5℃에서 1 내지 1/4시간동안 더 교반한다. 거의 투명한 용액을 탄산나트륨으로 중화하고 여과한뒤, 5℃에서 물중의 염화구리(4.75g) 및 시안화나트륨(5.88g)의 활발히 교반된 용액에 가한다. 에틸 아세테이트(100㎖)를 가하고 혼합물을 45℃에서 0.5 시간동안 가열한뒤 셀라이트 베드를 통해 여과하고 2상으로 분리한다.

수층은 에틸아세테이트(2×100㎖)로 추출한다. 결합시킨 유기층을 염수(150㎖)로 추출하고 $MgSO_4$ 로 건조시킨뒤 진공하에서 농축건조시킨다.

잔사를 이소프로판올로 재결정하여 5-시아노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논 2.96g을 얻는다.

(융점 : 171 내지 172℃)

마찬가지로하여 다음 화합물을 제조한다 :

6-시아노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논

[제조실시예6]

디-(2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논-5)-디설파이드

[일반식(VII)화합물의 제조]

디메틸설폭사이드(25㎖)중의 칼륨 티올아세테이트(1.5g, 13.1밀리몰)의 슬러리를 디메틸포름 아마이드 중의 5-아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(2.63g, 10밀리몰)의 용액에 0 내지 5℃에 걸쳐 가한다. 혼합물을 방치하여 22℃로 가온하고 2시간후 추가의 칼륨 티올아세테이트(1.25g)을 가한다. 추가 45분간 반응후 혼합물을 아세트산으로 PH 6으로 조절시킨 얼음물(500㎖)에 가한다. 침전된 고체를 여과해내고 물로 세척한뒤 클로로포름 : 메탄올(1 : 1)로 재결정하여 디(2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논-5)디설파이드 1.32g(융점 : 220 내지 221℃)을 얻는다.

[제조실시예7]

2, 3-디메톡시-5-페닐티오-1, 4-나프토퀴논

[R^3가 페닐티오인 일반식(VI)의 화합물의 제조]

방법 A 아질산 나트륨(0.18g)을 0 내지 5℃에서 0.6N염산(10㎖)과 테트라하이드로푸란(1㎖)중의 5-아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(233㎖, 1밀리몰)의 교반 현탁액에 가한다. 혼합물을 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 10분간 5℃에서 교반하고 탄산나트륨을 가해 중화시킨다. 다음에 얼음 냉각 용액을 질소 대기하 50℃에서 수산화 칼륨(0.16g), 물(10㎖), 티오페놀(0.32㎖) 및 에틸아세테이트(35㎖)로 구성된 활발히 교반된 2상 혼합물에 가한다. 20분간 반응시키고 혼합물을 에틸아세테이트(40㎖)와 염수(100㎖) 사이에서 분배시킨다.

에틸아세테이트상을 $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔사는 아세톤 : 톨루엔 : 클로로포름(1 : 20 : 20)을 사용하여 후층 실리카겔판 상에서 크로마토 그라피하여 정제하고 이소프로판올로 재결정후 2, 3-디메톡시-5-페닐티오-1, 4-나프토퀴논(융점 76 내지 77℃)70㎖을 얻는다.

마찬가지로, 티오페놀 대신 이미다졸릴-2-티올을 사용하여 2, 3-디메톡시-5-(이미다졸-2-일)티오-1, 4-나프토퀴논(융점 : 97 내지 100℃)이 제조된다.

방법 B 티오페놀(6.0㎖, 59밀리몰)을 100% 수소화나트륨(1.4g, 59 밀리몰)과 디메틸포름아마이드(200㎖)의 교반 혼합액에 30℃에서 가하고 생성된 혼합물을 22℃에서 16시간 동안 교반한다. 이후 이 혼합물을 -50℃로 냉각하고 디메틸포름아마이드(100㎖)중의 디(2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논-5-)-디설파이드(13.0g, 49밀리몰)의 용액을 30분에 걸쳐 가한다.

생성된 혼합물을 방치하여 1시간 이상 22℃로 가온한뒤 -50℃로 냉각시키고 아세트산(5.4㎖, 90밀리몰)으로 중화시킨다. 다음에 반응 혼합물을 물(1.8ℓ) 및 에탄올(700㎖)의 혼합액에 쏟는다. 침전된 물질을 여과해내고 메탄올로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-페닐티오-1, 4-나프토퀴논(융점 : 76 내지 79℃) 10.3g을 얻는다.

재결정으로 부터의 2번째 수확물에서 융점 76 내지 77℃의 추가량(2.2g)을 얻는다.

마찬가지로 티오페널과 제조실시예3의 적당한 화합물 대신 적당한 티올을 사용하여 다음 화합물을 제조한다 :

2, 3-디메톡시-6-(2-클로로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-6-(3-클로로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논, 융점 125 내지126℃;

2, 3-디메톡시-6-(4-클로로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-5-(2,6-디클로로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논, 융점 158 내지 159℃;

2, 3-디메톡시-5-(4-플루오로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논, 융점 124 내지 125℃;

2, 3-디메톡시-5-(2-브로모페닐티오)-1, 4-나프토퀴논, 융점 152 내지 153℃;

2, 3-디메톡시-6-(4-브로모페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-6-(4-메톡시페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-6-(4-니트로페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-부톡시-6-(2-에틸페닐티오)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-6-피리딘-2-일티오-1,2-나프토퀴논;

2, 3-디-n-헥실옥시-6-피리딘-2-일티오-1, 4-나프토퀴논; 및

2, 3-디메톡시-5-(4-아세틸아미노페닐티오)-1, 4-나프토퀴논, 융점 118 내지 127℃.

[제조실시예 8]

2, 3-디메톡시-5-메틸티오-1, 4-나프토퀴논

[R^3가 메틸티오인 일반식(VI) 화합물의 제조]

수소화 붕소나트륨(100㎖)을, TLC 분석에 의해 출발물질이 나타나지 않을까지 질소대기하에서 7 : 1 테트라하이드로푸란 : 이소프로판올(40㎖)중의 디(2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논-5)-디설파이드(0.5g, 1밀리몰)의 교반 현탁액에 조금씩 가한다. 다음에 메틸아이오다이드(0.2㎖)를 가하고, 5분후, 반응 혼합물을 얼음물에 (300㎖) 쏟는다. 계속하여 10% 염화제2철(10㎖)를 가한다. 침전된 고체를 여과해내고 물로 세척한뒤 이소프로판올로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-메틸티오-1, 4-나프토퀴논(융점 : 112 내지 113℃) 0.36g을 얻는다.

메틸아이오다이드 대신 다른 알킬아이오다이드를 치환시켜 다음 화합물을 제조한다 :

2, 3-디메톡시-6-메틸티오-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디메톡시-5-벤질티오-1, 4-나프토퀴논, 융점 142 내지 143℃;

2, 3-디메톡시-6-에틸티오-1, 4-나프토퀴논; 및 2, 3-디메톡시-5-메톡시카카닐메틸티오-1, 4-나프토퀴논, 융점 119 내지 120℃.

[제조실시예 9]

2, 3-디메톡시-5-(4-메틸피리디니움티오)-1, 4-나프토퀴논 메틸 설페이트

테트라하이드로푸란(10㎖)중의 디메틸설페이트(0.19㎖, 2밀리몰)및 2, 3-디메톡시-5-(4-메틸피리디닐티오)-1, 4-나프토퀴논의 혼합액을 3시간동안 환류하에서 가열하고 이후 20℃로 냉각시킨다. 오렌지색 고체를 여과해내고 테트라하이드로푸란으로 세척한뒤 에탄올 : 이소프로판올로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-(4-메틸피리디니움티오)-1, 4-나프토퀴논 메틸설페이트(융점 : 160 내지 162℃) 279㎎을 얻고 두번째 수확에서는 110㎎을 얻는다.

마찬가지로 2, 3-디메톡시-5-(2-메틸피리디니움티오)-1, 4-나프토퀴논 메틸설페이트를 제조한다.

상기 방법과 비슷한 방법으로 다음 화합물들을 제조한다.

2, 3-디메톡시-5-(2-메틸피리디니움설피닐)-1, 4-나프코뉘논 메틸설페이트, 융점 175 내지 176℃; 및 2, 3-디메톡시-5-(4-메틸피리디니움설피닐)-1, 4-나프토퀴논 메틸설페이트, 융점 175 내지 176℃.

[제조실시예 10]

[R^3가 6-클로로인 일반식(x)의 화합물의 제조]

A. 빙초산(1500㎖)중의 6-클로로-1, 4-나프토퀴논(193g)의 용액에, 분량이, TLC에 의해 6-클로로-1, 4-나프토퀴논이 완전히 나타나지 않을때까지 염소 가스를 도입시킨다.

생성된 침전물을 여과하여 포집하고 아세트산(200㎖)과 헥산(2×300㎖)로 세척한뒤 공기 건조시켜 2, 3,6-트리클로로-2, 3-디하이드로-1, 4-나프토퀴논(157g)을 얻는다. 고체를 기계적 교반기와 환류 응축기를 장치한 플라스크에 이행시킨다.

나트륨 아세테이트(98.4g)와 아세트산(1.5ℓ)을 가하고 현탁액속으로 염소가스를 도입시킨다.

혼합물을 환류시키면서 2시간동안 유지한다. 냉각 혼합물을 물(3.5ℓ)에 붓고 생성된 침전물을 여과하여 포집한 후 물(2×500㎖)로 세척하고 공기 건조시킨뒤 5산화인으로 진공 건조시켜 2, 3,6-트리클로로-1, 4-나프토퀴논(139g)을 얻는다.

[융점 147.5 내지 148.5℃].

마찬가지로 상기 방법을 사용하여 다음 물질을 제조한다 :

6-브로모-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논;

6-플루오로-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논;

6-메틸-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논;

6-i-프로필-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논;

6-페닐-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논; 및

6-벤질-2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논.

B. 기계적으로 교반하면서 70℃로 가열시킨 아세트산(800㎖)중의 6-클로로-1, 4-나프토퀴논(100g, 520밀리몰)의 현탁액에 염소가스를 도입시킨다. 혼합물을 환류할때까지 가열시키고 이때 고체 요오드(13.2g, 104밀리몰, 0.2당량)을 가한다. TLC가 생성물로의 완전한 전환을 나타낼때까지 환류시키면서 염소가스를 총 7 내지 10시간동안 계속 가한다. 반응을 냉각시켜 생성물의 후층 침전물을 얻고 야과하여 포집한다. 농축 및/또는 물로 희석시켜 2번째 수확물을 얻는다. 건조 생성물 2, 3, 6-트리클로로-1, 4-나프트퀴논의 총 수율은 121.2g(464밀리몰, 89%, 융점 : 147.5 내지 148.5℃)이다.

분석 : $C_{10}H_3CL_3O_2$

계산치 : C, 45.93; H, 1.17; CL, 40.67

실측치 : C, 45.05; H, 1.17; CL, 4056

[제조실시예 11]

[R^3과 6-클로로인 일반식(VI)의 화합물의 제조]

무수메탄올(1.5ℓ)중 나트륨메톡사이드(55.5g)의 기계적으로 교반된 용액에 제조실시예 10으로 부터 얻어진 2, 3,6-트리클로로-1, 4-나프토퀴논(130g)을 질소 대기하에서 가능한 빨리 가한다. 첨가하는 동안 온도를 50℃로 올리고 이후 반응물을 1시간동안 환류 가열시킨다. 혼합물을 냉각시키고 6M 염산으로 산성화하여 밝은 황색 물질을 얻는다. 물(300㎖)을 가한뒤 반응혼합물을 여과하고 침전물은 여과물이 주황색을 땔때까지 수성메탄올(4 : 1 물-메탄올)로 제척한다. 침점물을 공기 건조시켜 6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(102g)을 얻는다(융점 125 내지 126℃).

마찬 가지로 상기 방법을 사용하여 다음 화합물들을 제조한다 :

6-브로모-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-플루오로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-메틸-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-i-프로필-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-페닐-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논; 및

6-벤질-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논.

[제조 실시예 12]

A. 건조 디메틸포름아마이드(125㎖)중 나트륨-n-부톡사이드(25.8g)의 용액을 2, 3, 6-트리클로로-1, 4-나프토퀴논(28g)에 한번에 가한다. 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 냉각후, 6M 염산으로 산성화하고 증발시킨다. 잔사는 용출제로 디클로로메탄올 사용하면서 실리카겔 상에서 크로마토그라피하여 2, 3-디-n-부틸옥시-6-디클로로-1, 4-나프토퀴논(12.3g)을 적색 오일상 고체로서 얻는다.

B. 부분 A의 방법과 비슷한 방법을 사용하면서, 2, 3,6-트리클로로-1, 4-나프토퀴논 대신 적당한 화합물 그리고 나트륨-n-부톡사이드 대신 나트륨 알콕사이드로 치환하여 다음 화합물을 제조한다 :

6-클로로-2, 3-디-i-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-(2, 2-디메틸프로폭시)-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-s-부톡시-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디(2, 2-디메틸프로폭시)-1, 4-나프토퀴논; 및 2, 3-디-n-헥실옥시-1, 4-나프토퀴논.

C. 부분 A의 방법과 비슷한 방법을 사용하면서, 나트륨-n-부톡사이드 대신 알킬머캅탄의 적절한 나트륨 염을 치환시켜 다음 화합물을 제조한다 :

6-클로로-2, 3-디메틸티오-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-i-프로필티오-1, 4-나프토퀴논;

6-클로로-2, 3-디-n-헥실티오-1, 4-나프토퀴논; 및 2, 3-디메틸티오-1, 4-나프토퀴논.

[제조실시예 13]

[R^3가 수소인 일반식(VI)인 화합물]

질소대기하에서 무수메탄올(200㎖)중의 나트륨메톡사이드(11.1g)의 기계적으로 교반된 용액에 2, 3-디클로로-1, 4-나프토퀴논(22.7g)을 가능한 한 빨리 가한다. 첨가하는 동안 온도를 50℃로 높히고, 이후 반응 혼합물을 1시간동안 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고 6M 염산으로 산성화하여 밝은 황색 물질을 얻는다. 물(800㎖)을 첨가한 후 반응 혼합물을 여과하고, 여과물이 주황색이 될때까지 침전물을 수성 메탄올(4 : 1 물-메탄올)로 세척한다. 침전물을 공기 건조시켜 2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논 21.2g을 얻는다(융점 : 116 내지 117℃).

마찬가지로 하면서 나트륨메톡사이드 대시 적당한 나트륨 알콕사이드로 치환시켜 다음 화합물들을 제조한다.

2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논;

2, 3-디-n-프로폭시-1, 4-나프토퀴논.

[실시예 1] A. 테트라하이드로푸란(500㎖)중의 6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(50.5g, 200밀리몰)을 용액이 무색이 될때까지 약 4시간동안 탄소상 팔라디움(10%, 5.0g)하 대기압 중에서 가수소화 시킨다.

B. 수소하에 있는 동안, 테트라하이드로푸란(50㎖)중의 아세트산 무수물(47㎖), 피리딘(40㎖) 및 DMAP(1.22g)의 용액을 혼합물에 가한다. 1시간동안 교반후 혼합물을 증발시킨다. 잔사는 에테르(500㎖)에 용해시키고 1MHCL(3×250㎖)과 염수(2×250㎖)로 세척한다. 유기층을 나트륨설페이트로 건조시키고 여과한뒤 증발시키고 고진공하에서 결정화하여 오일상 물질을 얻는다. 에테르-석유 에테르로 재결정하여 6-클로로-1, 4-디아세틸옥시-2, 3-디메톡시나프탈렌(융점 93 내지 94℃)을 수득한다.

마찬가지로 하면서 적절히 6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논 대신 일반식(VI)의 화합물을 치환시키고 또 아세트산 무수물 대신 적당한 산 무수물을 치환시켜 다음 화합물들을 제조한다 :

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-n-프로필옥나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-디-i-부타노일옥시-나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-디(2, 2-디메틸프로파노일옥시)나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-옥타노일옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디-n-부톡시-1, 4-디아세틸옥시타프탈렌;

6-클로로-2, 3-디(2, 2-디메톨프로폭시)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-부톡시-1, 4-디-n-펜토일옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디-n-프로폭시-1, 4-디프로파노일옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디-i-프로폭시-1, 4-디옥타노일옥시나프탈렌;

6-브로모-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-플루오로-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

5-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

5-시아노-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-시아노-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-메틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-디에틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-에틸메틸아미노-2, 3-디메톡시-1, 4-디-부타노일옥시나프탈렌;

6-메톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-펜타노일옥시나프탈렌;

6-에톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-헥사노일옥시나프탈렌;

6-i-부톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-디(2, 2-디메틸프로파노일옥시)나프탈렌;

6-페틸에톡시-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-메틸-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-i-프로필-2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-옥타노일옥시나프탈렌;

6-페닐-2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-벤질-2, 3-디메톡시-1, 4-디프로파노일옥시나프탈렌;

5-클로로-2, 3-디-n-펜틸옥시-1, 4-디-n-부타노일옥시나프탈렌;

5-클로로-2, 3-디-s-펜틸옥시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

5-클로로-2, 3-디-n-헥실옥시-1, 4-디-n-옥타노일옥시나프탈렌;

5-클로로-2, 3-디-i-헥실옥시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디메틸티오-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디-i-프로필티오-1, 4-디아세틸티오옥시나프탈렌;

6-클로로-2, 3-디-n-헥실티오-1, 4-디아세틸티오옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(2-클로로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(3-클로로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(4-클로로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(2,6-디크클로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(4-플루오로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(2-브로모페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(-4-브로모페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(-4-메톡시페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디프로톡시-6-(-4-니트로페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-부톡시-6-(-2-에틸페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-펜틸옥시-6-피리딘-2-일티오-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-헥실옥시-6-피리딘-4-일리오-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌; 및 2, 3-디메톡시-5-(4-아세틸아미노페닐티오)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌.

[실시예 2]

테트라하이드로푸란(150㎖)중의 2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논(20.0g)의 용액을 무색이 될 때 까지 약 4시간 동안 pd-c(10%, 0.5g)상 대기압하에서 가수소한다. 질소하에서 테트라하이드로푸란(50㎖) 중의 아세트산 무수물(20㎖)과 피리딘(18㎖)용액을 혼합물에 가한다. 1시간동안 교반시킨 후에 혼합물을 증발시킨다. 잔사를 에테르(100㎖)에 용해시키고 1M 염산(3×50㎖)과 염수(2×50㎖)로 세척한다.

유기층을 황상나트륨으로 건조시키고, 여과한뒤 증발시킨다. 에테르로 재결정하여 2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌(22.5g)을 얻는다(융점 138 내지 139℃).

마찬가지로 하면서 2, 3-디메톡시-1, 4-나프토퀴논 대신 적당한 화합물로 치환하고 또 아세트산 무수물 대신 적당한 산 무수물로 치환시켜 다음 화합물들을 제조한다 :

2, 3-디-n-프로폭시-1, 4-디-n-프로파노일옥시나프탈렌;

2, 3-디-s-부톡시-1, 4-디-i-부타노일옥시나프탈렌;

2, 3-디(2, 2-디메틸프로폭시)-1, 4-디-n-펜타노일옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-헥실옥시-1, 4-디(2, 2-디메틸프로파노일옥시)나프탈렌;

2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-프로파노일옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-1, 4-디-n-프로파노일옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌 및

2, 3-디메틸티오-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌.

[실시예 3]

[R^3가 페닐설피닐인 일반식(I)의 화합물의 제조]

아세트산중의 40%(W/V)과아세트산을 메틸렌콜로라이드(15㎖)중의 2, 3-디메톡시-5-페닐티오-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌(0.98g, 3밀리몰)의 용액에 30분에 걸쳐 가한다. 과량의 과아세트산은 5% 탄소상 팔라디움 및 밀리그람을 첨가함으로써 파괴되며 셀라이트 베드를 통해 혼합물을 여과한다. 여과물은 진공하에서 농축하고 잔사는 메탄올로 재결정하여 2, 3-디메톡시-5-페닐설피닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌 0.59g을 얻는다.

마찬가지로, 과아세트산 또는 m-클로로퍼벤조산을 사용하여 다음 화합물들을 각각의 티오 화합물로부터 제조한다 :

2, 3-디메톡시-5-(이미다졸-2-일설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(2-클로로페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(3-클로로페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(4-클로로페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(2,6-디클로로페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(4-플루오로테닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(2-브로모페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(4-브로몰페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(4-메톡시페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디프로폭시-6-(4-니트로페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디-n-부톡시-6-(2-에틸페닐설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-(피리미딘-2-일설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-(피리미딘-4-일설피닐)-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-6-디메틸설피닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

2, 3-디메톡시-5-벤질설피닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌; 및

2, 3-디메톡시-5-메톡시카보닐메틸설피닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

[실시예 4]

2, 3-디메톡시-5-페닐설포닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌;

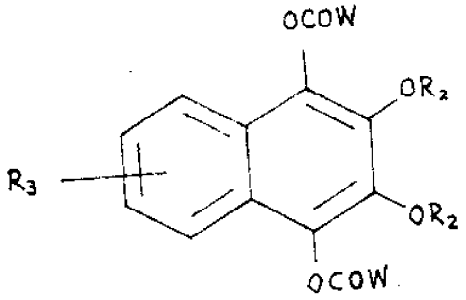
[R^3가 페닐설포닐인 일반식(I)화합물의 제조]

메틸렌 크로라이드(5㎖)중의 m-클로로퍼벤조산(300㎖)과 2, 3-디메톡시-5-페닐티오-1, 4-나프토퀴논(200㎖, 0.61밀리몰)의 혼합물을 16시간동안 22℃에서 교반하고 생성된 용액을 크로로포름으로 용출시키면서 알루미늄 컬럼(Activity 1, 10g)을 통과시킨다.

용출물을 농축 건조시키고 잔사는 이소프로판올로 결정화하여 2, 3-디메톡시-5-페닐설포닐-1, 4-디아세틸옥시나프탈렌 95㎎을 얻는다.

[실시예 5]

전술실시예에 따라 제조된 발명 화합물들과 그들의 특성 데이트를 아래표에 요약하였다 :



R_3	W	R_2	융점
H	CH_3	CH_3	138-139°
	Et	CH_3	111-112°
	n-Pr	CH_3	53-54°
	i-Pr	CH_3	95-96°
	t-Bu	CH_3	178-180°
5-Cl	CH_3	CH_3	133-134°
	t-Bu	CH_3	128-130°
6-F	CH_3	CH_3	102-103°
6-Br	CH_3	CH_3	102-103°
6-Cl	CH_3	CH_3	93-94°
	Et	CH_3	84-85°
	n-Pr	CH_3	oil
	i-Pr	CH_3	64-65°
	t-Bu	CH_3	132-133°
	CH_3	Et	91-92°
	Et	Et	81-82°
	i-Pr	Et	77-78°
6-Cl	t-Bu	Et	104-105°
	i-Pr	n-Pr	51-52°
	t-Bu	n-Pr	59-60°
	CH_3	n-Bu	74-75°
5-CH_3O	CH_3	CH_3	69-70°
	Et	CH_3	72-73°
	t-Bu	CH_3	153-154°
6-CH_3O	Et	CH_3	86-87°
	t-BU	CH_3	무정형
5-CN	CH_3	CH_3	152-153°
6-CN	CH_3	CH_3	124-125°
5-NHAC	CH_3	CH_3	177-178°
8-Cl	CH_3	n-Pr	53-54°
	Et	n-Pr	39-40°
	n-Pr	n-Pr	28-29°
	CH_3	i-Pr	132-133°
	Et	i-Pr	58-59°
	n-Pr	i-Pr	오일
	i-Pr	i-Pr	오일
	t-Bu	i-Pr	오일
6-OCH_3	CH_3	CH_3	77-78°
5-CH_3	CH_3	CH_3	114-115°
	Et	CH_3	
	i-Pr	CH_3	
	t-Bu	CH_3	
6-CH_3	CH_3	CH_3	70-71°
	Et	CH_3	57-58°
	i-Pr	CH_3	오일
	t-Bu	CH_3	110-111°
5-SPh	CH_3	CH_3	138-140°

[실시예 6]

독성

6-클로로-1, 4-디아세틸옥시-2, 3-디메톡시나프탈렌(화합물)의 LD_{50}을 아래와 같이 검사한다 :

급성 피하 용량

마우스에 화합물의 640mg/kg까지의 단일 피하 용량을 투여하고 3주간 관찰한다. 이 실험동안 아무런 사망도 발생하지 않았다. 마우스에 있어서 화합물의 피하 LD_{50}은 640mg/kg 이상이라고 판명되었다.

급성 경구 용량

마우스에 단일 경구 용량 1280mg/kg 까지를 투여하고 3주간 관찰한다. 용량에 비례하는 사망률은 640mg/kg투여시 1/12이고 1280mg/kg 투여시 4/12이다. 쥐에 있어서 화합물의 경구 LD_{50} 은 1280mg/kg 이상이라고 판명되었다.

[실시예 7]

생물학적 데이타

항-건선 작용의 지표로 다음 실험이 행해졌다.

국소 외용 항-염 작용의 실험 :

-아라키돈 산으로 유도된 마우스 귀의 부종의 저해실험.

실험 물질과 방법

체중 18 내지 27g의 수컷 또는 암컷 스위스 웹스터 마우스를 8 또는 10마리의 처치 그룹으로 무작위 할당한다. 한 우리에 넣고 음식물과 물을 무제한으로 공급한다.

실험물질은 100mg/㎖의 용량으로 시약용 아세톤 중에서 용액 또는 현탁액 형태로 제조하고 아리키돈산을 역시 100mg/㎖의 용량으로 아세톤 중에서 용액으로 제조한다. 실험물질은 내부 및 외부 표면에 각각 10㎕의 용액을 자동 마이크로리터 피펫을 사용하여 쥐의 오른쪽 귀에 적용시킨다. 따라서 각 귀에는 실험물질 2mg을 함유하는 총 20㎕의 용액이 적용된다. 적용 1시간후, 아라키돈산 용액을 같은 방법으로 적용시킨다. 아라키돈산 적용 1시간후에 동물을 뇌 적출시켜 죽이고 오른쪽 귀를 떼어낸다.

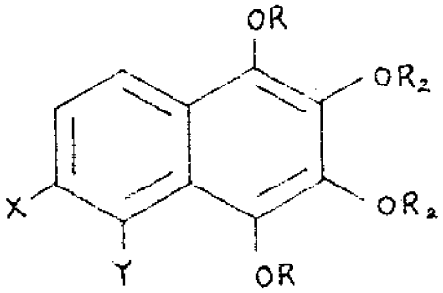
생검 펀치로 오른쪽 귀에서 8mm의 디스크를 도려내는데 이 무게는 약 0.1mg이다. 실험물질의 항-염 효과를 결정할 목적으로 아세톤만 2번 적용시킨 음성 대조 그룹과 아세톤을 단독으로 적용시키고 다음에 아라키돈 산을 적용시킨 양성대조 그룹을 실시한다. 실험 물질로 부터 결과된 저해 비율은 다음과 같이 계산된다 :

$$\%\text{저해} = \frac{\text{플러그무게(양성대조그룹)} - \text{플러그무게(실험물질적용그룹)}}{\text{플러그무게(양성대조그룹)} - \text{플러그무게(음성대조그룹)}} \times 100$$

결과

[표]

아리키돈 산으로 유도된 마우스 귀 염증의 저해

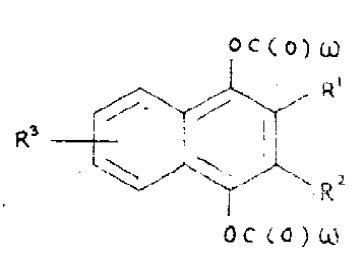


	R	R_2	X	Y	부종저해%
15	$COCH_3$	CH_3	CL	H	51
	$COCH_2CH_3$	CH_3	CL	H	49
	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	CL	H	23
	$COCH_3$	CH_2CH_3	CL	H	38
	$COCH_2CH_3$	CH_2CH_3	CL	H	50
20	$COC(CH_3)_3$	CH_2CH_3	CL	H	19
	$COCH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2CH_3$	CL	H	28
	$COCH_3$	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CL	H	23
	$COCH_3$	CH_3	H	H	19
	$COCH_2CH_3$	CH_3	H	H	33
25	$COCH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_3	H	H	59
	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	H	H	53
	$COCH_3$	CH_3	F	H	40
	$COCH_3$	CH_3	Br	H	42
	$COCH_2CH_3$	CH_3	OCH_3	H	49
30	$COCH_3$	CH_3	H	OCH_3	47
	$COCH_2CH_3$	CH_3	H	OCH_3	57
	$COCH_3$	CH_3	H	CN	14

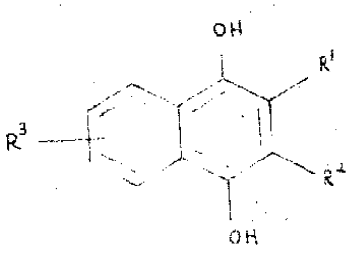
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(XI)의 화합물을 아실화함을 특징으로하여 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



(I)

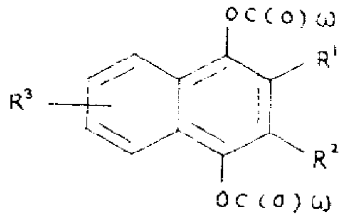


(XI)

상기 일반식에서, R^1 및 R^2는 C_1-C_6 저급알콕시 또는 C_1-C_6저급알킬티오이고 : R^3는 수소, C_1-C_6저급알킬, C_1-C_6저급알콕시, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐 저급알킬, 입의 치환된 페닐 저급알콕시, 아미노, 저급알킬 아미노, 저급디알킬아미노, 할로, 시아노. 또는 S(O)nR[여기서 R은 C_1-C_6저급알킬 : 임의 치환된 페닐 : 임의 치환되 페닐 저급 알킬 : 또는 질소, 산소 및 황으로 부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 3개 내지 9개의 환 원자를 가진 헤테로 사이클릭아릴(여기서 헤테로 사이클릭 아릴은 저급알킬, 저급알콕시, 할로 및 시아노로부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다) 및 이들의 약학적으로 허용된 산부가염이고, n은 0, 1 또는 2이다]이며 : W는 C_1-C_7 알킬이고 : 단 R^1과 R^2가 메톡시이고 W가 메틸인 경우, R^3는 수소가 아니다.

청구항 2

건선 완화량의 다음 일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 무독성 담체를 함유하는, 건선의 상태를 완화시키는데 국소 투여용으로 적절한 형태의 조성물.



(I)

상기 일반식에서, R^1 및 R^2는 C_1-C_6 저급알콕시 또는 C_1-C_6저급알킬티오이고 : R^3는 수소, C_1-C_6저급알킬, C_1-C_6저급알콕시, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐 저급 알킬, 임의 치환된 페닐 저급 알콕시, 아미노, 저급알킬아미노, 저급디알킬아미노, 할로, 시아노 또는 S(O)nR[여기서 R은 C_1-C_6저급알킬 : 임의 치환된 페닐 : 임의 치환되 페닐 저급 알킬 : 또는 질소, 산소 및 황으로 부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 3개 내지 9개의 환 원자를 가진 헤테로 사이클릭아릴(여기서 헤테로 사이클릭 아릴은 저급알킬, 저급알콕시, 할로 및 시아노로 부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다) 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 부가염이고, n은 0. 1 또는 2이다 이며 W는 C_1-C_7 알킬이다.

청구항 3

제10항에 있어서, 화합물이 2. 3-디메톡시-1. 4-아세틸옥시 나프탈렌인 조성물.

청구항 4

제10항에 있어서, 화합물이 6-브로모-2, 3-디메톡시-1, 4-아세틸옥시나프탈렌인 조성물.

청구항 5

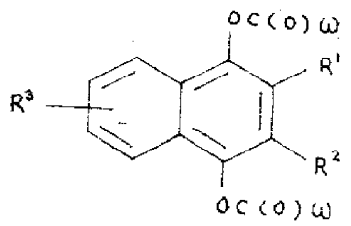
제10항에 있어서, 화합물이 6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-아세틸옥시나프탈렌인 조성물.

청구항 6

제10항에 있어서, 화합물이 6-클로로-2, 3-디-n-부톡시-1, 4-아세틸옥시나프탈렌인 조성물.

청구항 7

다음 일반식의 화합물.



(I)

상기식에서, R^1 및 R^2 는 C_1-C_6 저급알콕시 또는 C_1-C_6 저급알킬티오이고 : R^3 는 수소, C_1-C_6 저급알킬, C_1-C_6 저급알콕시, 임의 치환된 페닐 저급알킬, 임의 치환된 페닐 저급알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급디알킬아미노, 할로, 시아노. 또는 S(O)nR[여기서 R은 C_1-C_6 저급알킬 : 임의 치환된 페닐 : 임의 치환되 페닐 저급 알킬 : 또는 질소, 산소 및 황으로 부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 3개 내지 9개의 환 원자를 가진 헤테로 사이클릭아릴(여기서 헤테로 사이클릭 아릴은 저급알킬, 저급알콕시, 할로 및 시아노로부터 선택된 1개 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다) 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 부가염이고, n은 0. 1 또는 2이다]이며, W는 C_1-C_7 알킬이고 : 단 R^1과 R^2가 메톡시이고 W가 메틸인 경우, R^3은 수소가 아니다.

청구항 8

제15항에 있어서, R^3가 나프탈렌환의 6위치에 존재하며 R^1 및 R^2가 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시인 화합물.

청구항 9

제16항에 있어서, 6-클로로-2, 3-디메톡시-1, 4-아세틸옥시나프탈렌인 화합물.

청구항 10

제16항에 있어서, 6-클로로-2, 3-디-n-부톡시-1, 4-아세틸옥시나프탈렌인 화합물.