

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164105 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4922/83

(51) Int.Cl.5

C 07 C 69/63
C 07 C 69/16
C 07 C 233/75
C 07 C 255/55
C 07 C 323/18

(22) Indleveringsdag: 26 okt 1983

(41) Alm. tilgængelig: 28 apr 1984

(44) Fremlagt: 11 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 okt 1982 US 437063

(71) Ansøger: *Syntex (U.S.A.) Inc.; 3401 Hillview Ave.; Palo Alto; Californien 94304, US

(72) Opfinder: Gordon H. *Jones; US, Michael C. *Venuti; US, John M. *Young; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

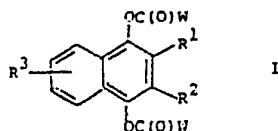
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af naphthalenderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4922-83

Psoriasis hos pattedyr afhjælpes ved topisk administrering af naphthalenderivater med den almene formel I



hvor

R¹ og R² er lavere alkoxy eller lavere alkylthio;

R³ er hydrogen, lavere alkyl;

lavere alkoxy, eventuelt substitueret phenyl, eventuelt substitueret phenyl-lavere alkyl, eventuelt substitueret phenyl-lavere alkoxy, amino, lavere alkylamino, lavere dialkylamino, halogen, cyano eller S(O)_nR, hvor R er lavere alkyl; eventuelt substitueret phenyl; eventuelt substitueret phenyl-lavere alkyl; eller eventuelt substitueret heterocyclisk aryl med 3-9 ringatomer indeholdende et eller to hetero-

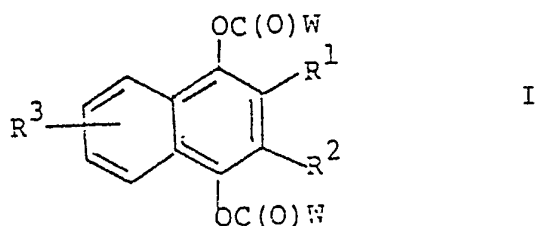
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af naphthalenderivater, som er nyttige ved inhibering af visse dermatologiske tilstande. Den foreliggende opfindelse muliggør farmaceutiske præparater, der er nyttige ved lindring af virkningerne af visse kroniske papillosquamøse dermatoser, fx psoriasis.

Psoriasis er en hudsygdom, der delvis er karakteriseret ved overdreven formering af celler i epidermis, der forbliver stærkt vedhængende og bygges op i et skallet udslet, der er typisk for sygdommen. De for tiden tilgængelige terapier, der ikke er helbredende, afhænger af reguleringen af epidermal celleformering gennem anvendelse af hormomidler såsom corticosteroider eller gennem anvendelse af forbindelser, der har relation til cancerkemoterapi såsom hydroxyurea, methotrexat og nitrogensennepsforbindelserne.

Selv om de ovennævnte midler til en vis grad er virksomme, forårsager de talrige alvorlige uønskede bivirkninger, deriblandt renal irritation, levertoxicitet og erythema.

Forbindelsen 2,3-dimethoxy-1,4-diacetyloxynaphthalen er kendt og er beskrevet som værende et nyttigt syntetisk mellemprodukt, men forbindelsen har ikke været tilskrevet nogen nyttig biologisk virkning. Jfr. *J. Chem. Res.*, Synop. 1980 (4), 156-157 og *An. Quim.* 1976, 72(3) s. 247-253. Visse naphthoquinoner er kendte som værende nyttige ved behandling af psoriasis. Jfr. fx US patentskrift nr. 4.229.478 og britisk patentskrift nr. 1.243.401. Disse forbindelser har imidlertid én eller flere ulemper såsom forårsagelse af hudirritation, farvning af huden og sensitivisering af patienten. Det har overraskende vist sig, at forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er mindre irriterende, ikke farver huden og ikke sensitiviserer, når de anvendes ved behandling af psoriasis. Endvidere er forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen mere stabile i de normalt anvendte topiske formuleringer.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I



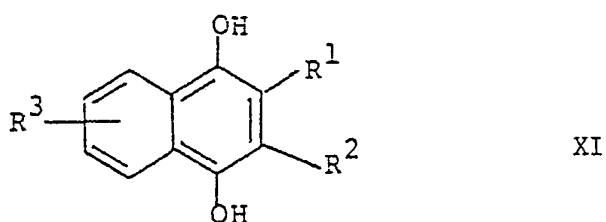
hvor

- 5 R^1 og R^2 er lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer eller lavere alkylthio med 1-6 carbonatomer;
 R^3 er hydrogen, lavere alkyl med 1-6 carbonatomer, lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer, halogen, cyano eller phenylthio; og
 W er alkyl med 1-7 carbonatomer;
 10 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf;

med det forbehold, at R^3 ikke er hydrogen, hvis R^1 og R^2 er methoxy, og W er methyl;

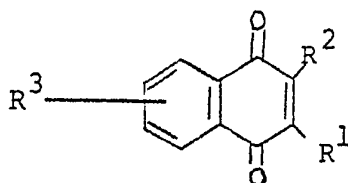
hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at

- 15 a) en forbindelse med den almene formel XI



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, acyleres, eller

- 20 b) en forbindelse med den almene formel VI



VI

hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, reduceres og acyleres.

- 5 Det foretrækkes, at der fremstilles forbindelser med den almene formel I, hvor R^3 sidder i 6-stillingen, idet R^3 især er hydrogen, brom, chlor, fluor eller cyano.

I en mere specifik udførelsesform af den foreliggende opfindelse fremstilles forbindelser med den almene formel I, hvor R^3 er i 6-
 10 stillingen og er brom, chlor, fluor, cyano, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy og i-butoxy.

Inden for denne specifikke udførelsesform af opfindelsen er en foretrukken gruppe forbindelser med den almene formel I sådanne, i hvilke R^1 og R^2 er lavere alkoxy med 1-3 carbonatomer, og W er lavere alkyl
 15 med 1-5 carbonatomer.

I den foreliggende beskrivelse og krav betegner udtrykket "alkyl med 1-7 carbonatomer" ligekædede grupper eller forgrenede grupper. Eksempler på sådanne grupper er methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-hexyl, 2-methylpentyl og n-heptyl. Udtrykket "lavere alkyl med 1-6
 20 carbonatomer" betegner alkylgrupper med 1-6 carbonatomer som defineret ovenfor. Eksempler på alkyl med 1-6 carbonatomer er methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek.butyl, 2,2-dimethylpropyl og tert.hexyl.

Udtrykket "lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer" betegner en ligekædet
 25 eller forgrenet aliphatisk gruppe med 1-6 carbonatomer, på hvilken der er bundet en oxygendel. Eksempler på "lavere alkoxy" er methoxy,

ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sek.butoxy, tert.-butoxy og n-pentyloxy.

Udtrykket "lavere alkylthio med 1-6 carbonatomer" betegner en ligekædet eller forgrenet aliphatisk gruppe med 1-6 carbonatomer, på
5 hvilken der er bundet en svovldel. Eksempler på sådanne grupper er methylthio, ethylthio, n-propylthio, i-butylthio og n-hexylthio.

Udtrykket "halogen" betegner fluor, chlor og brom. Udtrykket "cyano" betegner gruppen -CN.

Med udtrykket "farmaceutisk acceptable syreadditionssalte" menes i
10 det foreliggende tilfælde de ikke-toxiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, der ikke på ugunstig måde påvirker de farmaceutiske egenskaber af de oprindelige forbindelser. Med hensyn til sådanne additionssalte omfatter egnede uorganiske anioner fx chlorid, bromid, iodid, sulfat, phosphat, nitrat og lignende. Egnede organiske anioner
15 omfatter fx acetat, benzoat, lactat, picrat, propionat, butyrat, valerat, tartrat, maleat, fumarat, citrat, succinat, tosylat, ascorbat, nicotinat, adipat, gluconat og lignende.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan formuleres til administration via en hvilken som helst bekvem vej i
20 analogi med andre topiske præparater, der er tilpasset til anvendelse i pattedyr. Disse præparater kan være præsenteret til anvendelse på en hvilken som helst konventionel måde ved hjælp af en hvilken som helst af et bredt spektrum af farmaceutiske bærestoffer.

Naphthalenerne med den almene formel I kan være formuleret med egnede
25 farmaceutiske bærestoffer, der er kendte inden for teknikken til dannelse af særligt effektive topiske præparater. En effektiv mængde af naphthalenforbindelsen er fra ca. 0,001 vægtprocent til ca. 10 vægtprocent af det totale formulerede præparat. Resten af det formulerede præparat vil være fra ca. 90 vægtprocent til ca. 99,999
30 vægtprocent af en egnet excipiens, der kan omfatte et farmaceutisk acceptabelt opløsningsmiddel og andre farmaceutisk acceptable additiver til dannelse af en topisk virksom farmaceutisk formulering.

Et farmaceutisk acceptabelt opløsningsmiddel er et opløsningsmiddel, der i det væsentlige er ikke-toxisk og ikke-irriterende under anvendelsesbetingelserne, og som let kan formuleres til en hvilken som helst af de klassiske lægemiddelformuleringer såsom puddere, cremer, 5 salver, lotions, geler, skum, aerosoler, opløsninger og lignende. Særligt egnede opløsningsmidler omfatter vand, ethanol, acetone, glycerin, propylencarbonat, dimethylsulfoxid (DMSO) og glycoler såsom 1,2-propylendiol, fx propylenglycol, 1,3-propylendiol, polyethylen-glycol med en molekylvægt på fra 100 til 10.000, dipropylenglycol, 10 etc. og blandinger af de ovennævnte opløsningsmidler med hinanden.

En topisk creme kan være fremstillet som en halvfast emulsion af olie i vand eller vand i olie. En cremebasisformulering er pr. definition en emulsion, som er et to-fasesystem med én væske (fx fedtstoffer eller olier) dispergeret som små globuler i en anden substans (fx en 15 glycol-vand-opløsningsmiddelfase), som kan anvendes som det primære opløsningsmiddel for naphthalenerne deri. Cremeformuleringen kan indeholde fedtalkoholer, overfladeaktive midler, mineralolie eller petrolatum og andre typiske farmaceutiske adjuvanter såsom antioxidanter, antiseptika eller kompatible adjuvanter. En typisk cremebasisformulering er som følger: 20

Vand/glycol-blanding (15% eller mere glycol)	59-99 vægtdele
Fedtalkohol	1-20
Ikke-ionisk overfladeaktivt middel	0-10
25 Mineralolie	0-10
Typiske farmaceutiske adjuvanter	0-5
Aktive bestanddele	0,001-10.

Fedtalkohlen, det ikke-ioniske overfladeaktive middel og andre adjuvanter er beskrevet i US patentskrift nr. 3.934.013 (Poulsen), 30 hvortil der henvises.

Naphthalenerne med den almene formel I kan også formuleres som topiske salver. En "klassisk" salve er et halvfast vandfrit præparat, der kan indeholde mineralolie, hvid petrolatum, et egnet opløsningsmiddel såsom en glycol og kan inkludere propylencarbonat og andre farmaceu-

tisk egnede additiver såsom overfladeaktive midler, fx Span® og Tween®, eller uldfedt (lanolin), sammen med stabilisatorer såsom antioxidanter og andre adjuvanter som tidligere nævnt. Følgende er et eksempel på en typisk "klassisk" salvebasis:

5	Hvid petrolatum	40-94 vægtdele
	Mineralolie	5-20
	Glycolopløsningsmiddel	1-15
	Overfladeaktivt middel	0-10
	Stabilisator	0-10
10	Aktive bestanddele	0,001-10,0.

Andre egnede salvebasisformuleringer, der anvender propylencarbonat, er beskrevet i US patentskrift nr. 4.017.615, udstedt 12. april 1977 af Shastri et al., "Propylene Carbonate Ointment Vehicle" og US patentskrift nr. 3.924.004, udstedt 2. december 1975 af Chang et al.,
 15 "Fatty Alcohol-Propylene Carbonate-Glycol Solvent Cream Vehicle". Der henvises til de relevante dele af disse ansøgninger. Følgende er en typisk salvebasisformulering indeholdende propylencarbonat:

	Aktive bestanddele	0,001-10,0 vægtdele
	Propylencarbonat	1-10
20	Opløsningsmiddel	1-10
	Overfladeaktivt middel	0-10
	Hvid petrolatum	70-97.

Egnede opløsningsmidler, overfladeaktive midler, stabilisatorer etc. er beskrevet i US patentskrift nr. 3.934.013, hvortil der henvises.

25 En egnet topisk "ikke-klassisk" vandfri vandafvaskelig "salvetype"-basis er beskrevet i US patentskrift nr. 3.592.930 af Katz og Neiman, hvortil der henvises. Et repræsentativt præparat ifølge den foreliggende opfindelse, som anvender en sådan basis, er som følger:

	Glycolopløsningsmiddel	40-35 vægtdele
30	Fedtalkohol	15-45
	Kompatibelt plastificeringsmiddel	0-15
	Kompatibelt koblingsmiddel	0-15

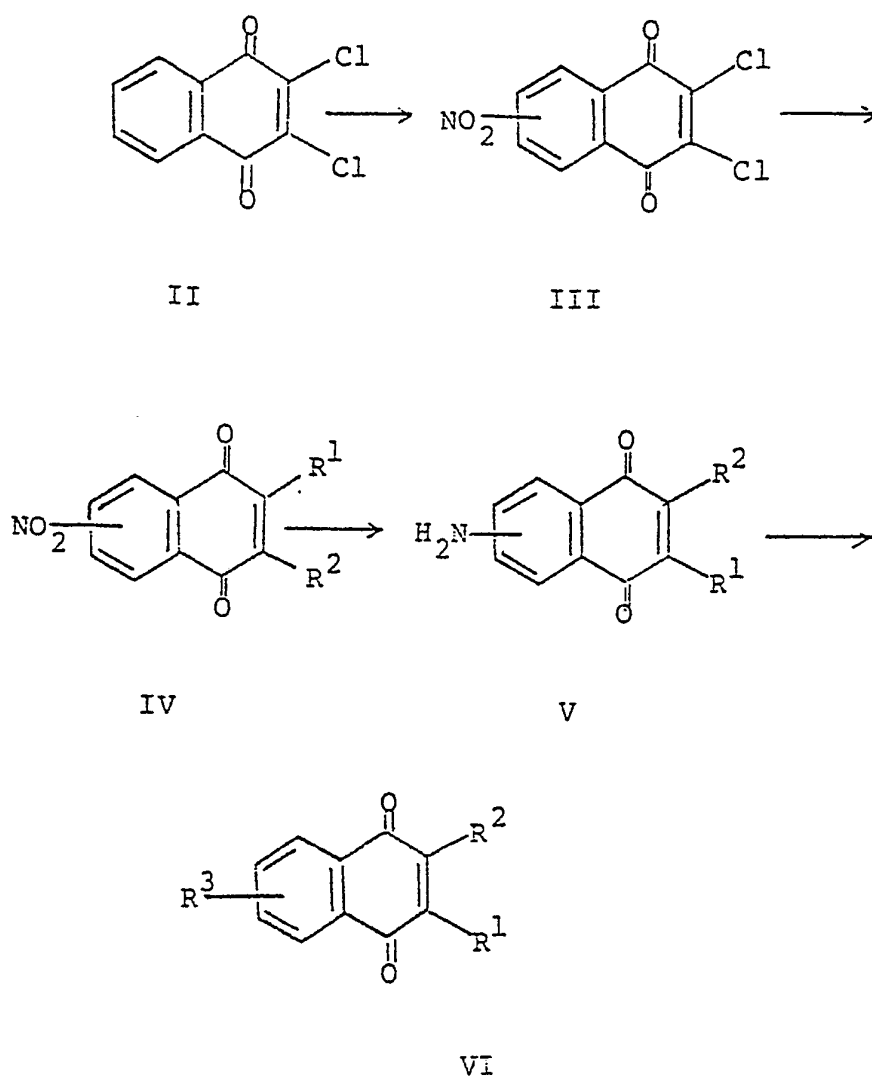
Penetreringsmiddel	0-20
Aktive bestanddele	0,001-10,0.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen muliggøres en metode til afhjælpning af tilstanden psoriasis hos et pattedyr ved topisk administration af et præparat indeholdende en forbindelse med den almene formel I, hvor R^3 , n , R^1 og R^2 er som ovenfor defineret. I almindelighed bekæmpes den psoriatiske tilstand i pattedyr, især i mennesker, ved at bringe de betændte områder i kontakt med en terapeutisk virksom mængde af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede naphthalenholdige præparater, dvs. en mængde, der resulterer i en formindskelse af den epidermale celleformering (en anti-psoriatisk virkning). Naphthalenerne formuleres fortrinsvis først til fremstilling af en egnet farmaceutisk formulering, sådan som det er diskuteret ovenfor, som derefter placeres i kontakt med det/de angrebne område/områder. En effektiv mængde af naphthalenforbindelsen vil afhænge af den specifikke tilstand og det pattedyr, der modtager behandlingen, og vil variere mellem 0,001 og 10 vægtprocent af det farmaceutiske præparat og vil fortrinsvis være mellem 0,01 og 1 vægtprocent af formuleringen. Ved at anvende disse niveauer i formuleringen påføres der til det/de ramte område/områder en terapeutisk virksom og ikke-bivirkningsgivende mængde, dvs. nok til at fremkalde et anti-psoriatisk respons, men ikke nok til på ugunstig måde at påvirke modtageren.

Forbindelserne med den almene formel I kan som anført fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel VI.

Mellemprodukterne med de almene formel VI, hvor R^3 er en substituent, der er andet end hydrogen, kan fremstilles ved nedenstående reaktionssekvens.

Reaktionssekvens I



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret.

Forbindelser med den almene formel III fremstilles ved at gå ud fra en 2,3-dihalogennaphthoquinon, fortrinsvis 2,3-dichlor-1,4-naphthoquinon (forbindelse med formelen II), der er tilgængelig fra bl.a. Aldrich Chemical Co., og ved direkte nitring. Reaktionen forløber på den måde, der er kendt fra polycycliske aromatiske forbindelser, og giver en blanding af 5- og 6-nitro-2,3-dichlor-1,4-naphthoquinoner, forbindelser med den almene formel III. Reaktionen udføres typisk med koncentreret salpetersyre i et opløsningsmiddelmedium med lav pH, fortrinsvis koncentreret svovlsyre, typisk ved fra 20°C til 100°C i et tidsrum, der er tilstrækkeligt til at fuldføre reaktionen.

Afhængig af reaktionstemperaturen og reaktionstiderne kan forhold i 5-nitroisomer:6-nitroisomer-blandingen ligge fra 10:1 til 1:10, typisk 8:1.

Forbindelser med den almene formel IV syntetiseres ud fra 5- og 6-nitro-2,3-dichlor-1,4-naphthoquinon, forbindelsen med den almene formel III, ved kondensering deraf med et alkalimetalkoxid, i hvilket alkoxydelen er $R^1=R^2$. Reaktionen udføres fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, dimethylformamid og lignende ved temperaturer på fra ca. 20°C til ca. 100°C i et tidsrum, der er tilstrækkeligt til at sikre fuldførelse af reaktionen, dvs. i fra ca. 2 timer til ca. 48 timer.

Forbindelser med den almene formel IV, hvor $R^1=R^2$ og er lavere alkylthio, fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel III på samme måde som for alkoxyforbindelserne med undtagelse af, at et alkalimetalkoxid erstattes med et alkalimetalsalt af en alkylmercaptan.

Forbindelserne med den almene formel V fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel IV ved katalytiske eller ikke-katalytiske reduktionsprocesser, der er kendte inden for teknikken. Ved denne reduktion kan der anvendes metal-syrereduktionsmiddelkompositioner såsom granuleret jern og saltsyre, tin og saltsyre og lignende, eller neutrale reduktionsmiddelkompositioner såsom zinkstøv og vandig alkohol eller aluminiumamalgam og vandig alkohol, såvel som organometalliske reduktionsmidler såsom lithiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid og lignende. Reduktionen udføres fortrinsvis ved at behandle forbindelserne med den almene formel IV med overskud af hydrazin i nærværelse af en katalytisk tilstrækkelig mængde palladium, typisk på carbon. Reaktionen forløber let ved stuetemperatur, idet reaktionstiden styres af hastigheden af tilsætning af hydrazinen til reaktionsblandingen og er typisk fra ca. 1 til ca. 10 timer.

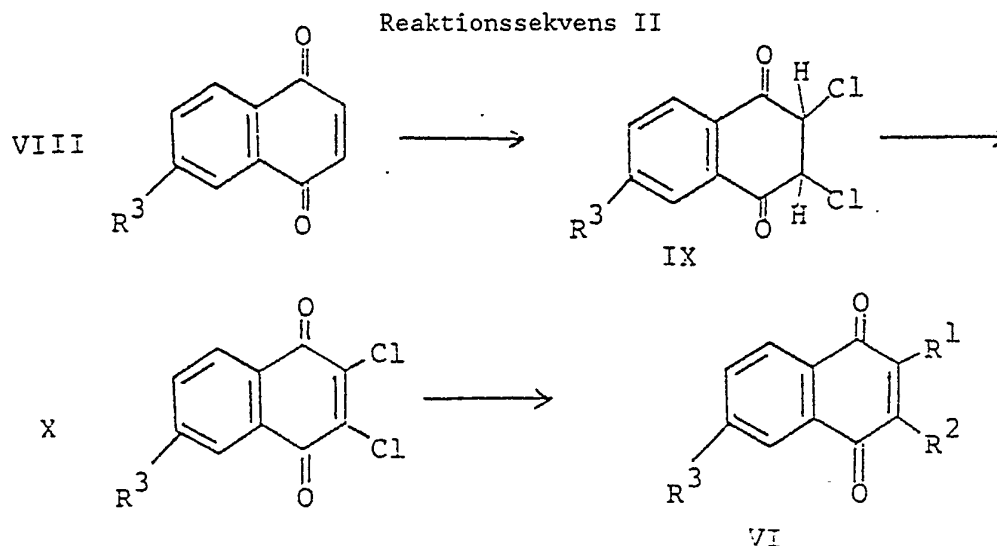
Forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er hydrogen, kan fremstilles ved at omsætte forbindelser med den almene formel II med et alkalimetalkoxid eller alkalimetalsalt af en mercaptan som beskrevet ovenfor.

Forbindelser med den almene formel V omdannes til forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er halogen, ved til forbindelsen med den almene formel V i en sur vandig opløsning at sætte en opløsning af et alkalimetallnitrit. Denne initiale reaktion danner diazoniumsaltet i 5- eller 6-stillingen af naphthoquinonringen. Saltet dekomponeres med en opløsning af kobber(I)halogenid dispergeret eller opløst i den tilsvarende halogensyre (Sandmeyer-reaktionen). Denne klassiske reaktion er behandlet omfattende i Bigelow, *Org. Synthesis*, Coll. Vol. I, s. 126-133 (1941).

En modifikation af den ovennævnte Sandmeyer-reaktion er nyttig til fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er cyano, ved at diazoniumsaltet dekomponeres i nærværelse af et alkalimetallcyanid og et kobber(I)halogenid i stedet for at blive dekomponeret i nærværelse af kobber(I)halogenid/halogensyre. Der henvises til Clarke og Read, *Org. Synthesis*, Coll. Vol. I, s. 514 (1941) for en yderligere forklaring af de betragtninger, der er involveret i denne modificerede Sandmeyer-reaktion.

Hvor det er passende, fremstilles salte af forbindelserne. Fx fremstilles methylsulfatsaltet af 2,3-dialkoxy-5-(pyridin-4-ylthio)-1,4-naphthoquinonen let ved blanding med dimethylsulfat i et inert organisk opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran. Saltdannelser af denne type er velkendte inden for teknikken.

En særlig foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er 6-halogen, er vist i følgende reaktionssekvens.



hvor R^1 og R^2 er som ovenfor defineret.

Forbindelser med den almene formel VIII fremstilles ved metoden beskrevet i *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3165 (1948) og *Ibid.*, 71, 3615 (1949). Halogensubstitueret butadien omsættes med 1,4-benzoquinon i et opløsningsmiddel såsom eddikesyre ved en temperatur på fra -10°C til 30°C , fortrinsvis 25°C i 24-72 timer, fortrinsvis 40-48 timer. 5,7-Dihydroforbindelsen af den almene formel VIII udvindes og behandles med et oxideringsmiddel såsom natriumdichromat, natriumnitrit og lignende som beskrevet i de ovenstående artikler til dannelse af forbindelser med den almene formel VIII. Forbindelser med den almene formel IX fremstilles ved at boble chlorgas gennem en opløsning af forbindelsen med den almene formel VIII opløst i et opløsningsmiddel såsom iseddike, nitrobenzen, carbontetrachlorid og lignende, fortrinsvis iseddike ved stuetemperatur. Denne forbindelse, der kan isoleres på kendt måde, opløst i et opløsningsmiddel såsom eddikesyre, behandles med chlorgas og en passende katalysator såsom natriumacetat, iod, jern(III)chlorid, dimethylformamid eller alkoholer ved opvarmning under tilbagesvaling i fra $1/2$ til 4 timer, fortrinsvis i 1-2,5 time til dannelse af forbindelser med den almene formel X. Forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er halogen, fremstilles ved at omsætte forbindelser med den almene formel X med et alkalimetallalkoxid såsom natriumalkoxid, fx natriummethoxid, i et vandfrit opløsningsmiddel såsom methanol, dimethylformamid og lignende, idet opløsningsmidlet vælges efter længden af alkylkæden på alkoxygruppen. Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling i fra $1/2$ til 3 timer, fortrinsvis i fra $1/2$ til $1\frac{1}{2}$ time. Forbindelserne med den almene formel VI udvindes på konventionel måde såsom ved krystallisation.

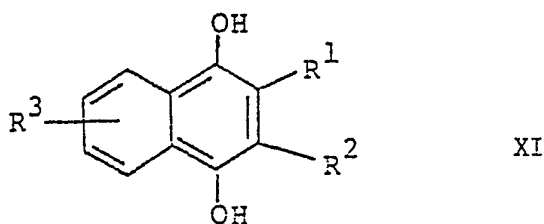
Forbindelserne med den almene formel VI, hvor R^1 og R^2 er lavere alkylthio, kan fremstilles ved den for alkoxyforbindelsen beskrevne metode med undtagelse af, at alkalimetallalkoxidet erstattes med alkalimetalsaltet af alkylmercaptanen, idet opløsningsmidlet er dimethylformamid og lignende.

Mellemproduktet 2-chlor-1,3-butadien (chloropren) er tilgængelig fra bl.a. Pfaltz og Bauer Chemical Co. 2-Brom-1,3-butadien og 2-fluor-

1,3-butadien kan fremstilles ved metoder, der er velkendte inden for teknikken, fx ved metoderne beskrevet i henholdsvis *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 786 (1933) og US patentskrift nr. 2.401.850.

Mellemprodukterne med den almene formel VI, hvor R^3 er lavere alkyl eller lavere alkoxy, kan fremstilles ved metoder, der er velkendte inden for teknikken, såsom ved omsætning af diazoniumsaltet af forbindelsen med den almene formel V med en passende forbindelse såsom en alkohol, fx methanol, ethanol og lignende. Disse mellemprodukter kan også fremstilles ved metoden vist i reaktionssekvens II, hvor 2-halogen-1,3-butadienen erstattes med den passende 1,3-butadien såsom 2-methyl-1,3-butadien(isopren), 2-ethyl-1,3-butadien og lignende.

Ifølge fremgangsmådevariant b) fremstilles forbindelser med den almene formel I ud fra forbindelser med den almene formel VI ved først at reducere til dannelse af forbindelser med den almene formel XI



fx ved hydrogenering ved atmosfærisk tryk i nærværelse af en katalysator såsom palladium på trækul. Alternativt kan denne reduktion udføres under anvendelse af Zn/eddikesyre (fortrinsvis for forbindelser, hvor $R_3=H$), $NaBH_4$ i et opløsningsmiddel såsom THF eller DME, $Na_2S_2O_8$ i vandige systemer, katalytisk transferhydrogenering med cyclohex(adi)en og lignende.

Ifølge fremgangsmådevariant a) samt andet trin i fremgangsmådevariant b) acyleres forbindelserne med den almene formel XI med den ønskede alkansyre eller det reaktive derivat deraf. Denne acylering kan passende udføres under anvendelse af et alkanoylanhydrid og pyridin såsom eddikesyreanhydrid og lignende i et opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, diethylether og lignende (denne acylering kan natur-

ligvis, hvis det er bekvemt og ved et passende valg af reaktionsbetingelser, udføres som en del af en 1-trins omdannelse af en forbindelse med den almene formel VI til en forbindelse med den almene formel I). Forbindelser med den almene formel I udvindes ved omkrystallisering.

Følgende specifikke beskrivelse er givet for at gøre det muligt for fagmanden mere klart at forstå og udøve den foreliggende opfindelse.

FREMSTILLING 1

2,3-Dichlor-5- og 6-nitro-1,4-naphthoquinon

10 (Fremstilling af forbindelser med den almene formel III)

50 g fint pulveriseret 2,3-dichlor-1,4-naphthoquinon (0,22 mol) blev sat til en omrørt opløsning af 170 ml koncentreret svovlsyre og 102 ml 90% salpetersyre med en sådan hastighed, at den exoterme reaktion hævede temperaturen til 60°C. Den resulterende blanding blev omrørt ved 60°C i yderligere 2 timer. Det gule krystallinske faste stof blev 15 filtreret fra, vasket grundigt med vand og omkrystalliseret af chloroform, hvilket gav 22,9 g af 5-nitroisomeren, smeltepunkt 156-157°C. Det ovennævnte stærkt sure filtrat blev hældt ud i isvand. Det resulterende faste stof blev filtreret fra, vasket grundigt med vand 20 og tørret, hvilket gav 20,8 g af en blanding af 5- og 6-isomeren. Fraktioneret krystallisation af denne blanding af eddikesyre og chloroform:isopropanol gav 2,8 g af 6-nitroisomeren, smeltepunkt 184-187°C.

Yderligere mængder af både 5- og 6-isomeren blev opnået ud fra omkrystalliseringsmoderludene ved chromatografi på en silicagelkolonne 25 elueret med chloroform/cyclohexan-blandinger.

FREMSTILLING 2

2,3-Dimethoxy-5-nitro-1,4-naphthoquinon

(Fremstilling af forbindelser med den almene formel IV)

A. En opløsning af 2,72 g 2,3-dichlor-5-nitro-1,4-naphthoquinon (10 mmol) i 15 ml vandfrit tetrahydrofuran blev sat til 25 ml af en 1N opløsning af natriummethoxid (25 mmol), og den resulterende opløsning henstod ved 22°C i 16 timer. 1 ml eddikesyre blev derefter sat til, 5 opløsningen blev koncentreret i vakuum, og remanensen blev delt mellem 50 ml vand og 100 ml chloroform. Den vandige fase blev yderligere ekstraheret med 2 x 50 ml chloroform. De forenede chloroformekstrakter blev tørret med MgSO_4 og koncentreret i vakuum. Remanensen blev omkrystalliseret af methanol, hvilket gav 1,99 g 2,3-dimethoxy-5-nitro-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 156-157°C. 10

B. På samme måde og ved at anvende den i afsnit A herover beskrevne fremgangsmåde, men, hvor det er passende, ved at erstatte 2,3-dichlor-5-nitro-1,4-naphthoquinon med 2,3-dichlor-6-nitro-1,4-naphthoquinon og natriummethoxid med det passende natriumalkoxid, fremstilles følgende forbindelse: 15

2,3-dimethoxy-6-nitro-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 113-114°C,

FREMSTILLING 3

2,3-Dimethoxy-5-amino-1,4-naphthoquinon

(Fremstilling af forbindelser med den almene formel V)

20 4,0 ml hydrazin (125 mmol, 97%) blev dråbevis i løbet af 2 timer sat til en omrørt blanding af 19,9 g af titelforbindelsen fra fremstilling 2 (75,6 mmol), 10 g 5% palladium på carbon og 750 ml ethanol under en nitrogenatmosfære. Katalysatoren blev filtreret fra gennem en Celite- kage, der blev vasket med 2 x 300 ml varm ethanol. Det 25 forenede filtrat og vaskefaser blev koncentreret til tørhed i vakuum, og remanensen blev omkrystalliseret af vand:ethanol (1,5:1), hvilket gav 14,6 g 2,3-dimethoxy-5-amino-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 116-117°C.

På samme måde og ved at erstatte 2,3-dimethoxy-5-nitro-1,4-naphtho-

quinon med den relevante forbindelse fra fremstilling 2 fremstilles følgende forbindelse:

2,3-dimethoxy-6-amino-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 196-197°C,

FREMSTILLING 4

- 5 5-Chlor-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon
(Fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor R³ er 5-chlor)

En opløsning af 0,69 g natriumnitrit (10 mmol) i 5 ml vand blev ved 0-5°C sat til en opløsning af 1,17 g 5-amino-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon (5 mmol) i 25 ml 5:1 eddikesyre:vand indeholdende 1,7 ml koncentreret saltsyre. En yderligere mængde på 0,69 g natriumnitrit blev derefter sat til reaktionsblandingen efter afkøling til -5°C efterfulgt af en opløsning af 0,6 g kobber(I)chlorid i 5 ml koncentreret saltsyre. Blandingen fik lov at varme op til 22°C, og fast kobber(I)chlorid blev sat til portionsvis, indtil blandingen antog en grøn farve. Der blev derefter sat vand til reaktionsblandingen, og det udfældede gule faste stof blev filtreret fra, vasket med vand og omkrystalliseret af methanol:vand (2:1), hvilket gav 1,01 g 5-chlor-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 120-121°C.

20 FREMSTILLING 5

5-Cyano-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon
(Fremstilling af forbindelser med den almene formel VI), hvor R³ er cyano)

En opløsning af 2,21 g natriumnitrit (32 mmol) i 6 ml vand blev ved 0-5°C sat til en omrørt suspension af 3,73 g 5-amino-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon (16 mmol) i 20 ml 3:1 vand:tetrahydrofuran indeholdende 6,7 ml koncentreret saltsyre, og den resulterende blanding blev omrørt ved 0-5°C i yderligere 1 1/4 time. Den næsten klare opløsning neutraliseres derefter med natriumcarbonat, filtreres og

sættes ved 5°C til en kraftigt omrørt opløsning af 4,75 g kobber(I)-chlorid og 5,88 g natriumcyanid i 80 ml vand. 100 ml ethylacetat blev sat til, og blandingen blev opvarmet til 45°C i 0,5 time, filtreret gennem en Celite-kage og delt i de to faser. Den vandige fase blev
5 ekstraheret med 2 x 100 ml ethylacetat. De forenede organiske faser blev ekstraheret med 150 ml saltvand, tørret over MgSO_4 og koncentreret til tørhed i vakuum. Remanensen blev omkrystalliseret af isopropanol, hvilket gav 2,96 g 5-cyano-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 171-172°C.

10 FREMSTILLING 6

2,3-Dimethoxy-5-phenylthio-1,4-naphthoquinon

(Fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er phenylthio)

Metode A. 0,18 g natriumnitrit blev ved 0-5°C sat til en omrørt suspension af 233 mg 5-amino-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon (1 mmol) i
15 10 ml 0,6N saltsyre og 1 ml tetrahydrofuran. Blandingen blev omrørt ved 5°C i 10 minutter, indtil der blev opnået en klar opløsning og blev derefter neutraliseret ved tilsætning af natriumcarbonat. Den iskolde opløsning blev derefter under en nitrogenatmosfære og ved
20 50°C langsomt sat til en kraftigt omrørt 2-faseblanding af 0,16 g kaliumhydroxid, 10 ml vand, 0,32 ml thiophenol og 35 ml ethylacetat. Efter en total reaktionstid på 20 minutter blev blandingen delt mellem 40 ml ethylacetat og 100 ml saltvand. Ethylacetatfasen blev tørret over MgSO_4 og koncentreret i vakuum. Remanensen blev oprenses
25 ved chromatografi på en tyktlagssilicagelplade under anvendelse af acetone:toluen:chloroform (1:20:20), hvilket gav et fast stof, der, efter omkrystallisering af isopropanol, gav 70 mg 2,3-dimethoxy-5-phenylthio-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 76-77°C.

Metode B. 6,0 ml thiophenol (59 mmol) blev ved -30°C sat til en omrørt blanding af 1,4 g 100%'s natriumhydrid (59 mmol) og 200 ml dimethylformamid, og den resulterende blanding blev omrørt ved 22°C i
30 16 timer. Denne blanding blev derefter afkølet til -50°C, og en opløsning af 13,0 g di(2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon-5)-disulfid (49

mmol) i 100 ml dimethylformamid blev sat til i løbet af 30 minutter. Den resulterende blanding fik lov at varme op til 22°C i løbet af 1 time før den blev afkølet til -50°C og neutraliseret med 5,4 ml eddikesyre (90 mmol). Reaktionsblandingen blev derefter hældt ud i en
 5 blanding af 1,8 liter vand og 700 ml methanol. Det udfældede materiale blev filtreret fra og omkrystalliseret af methanol, hvilket gav 10,3 g 2,3-dimethoxy-5-phenylthio-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 76-79°C. En yderligere mængde på 2,2 g med smeltepunkt 76-77°C blev opnået i anden omgang fra omkrystalliseringen.

10 FREMSTILLING 7

(Fremstilling af forbindelser med den almene formel X, hvor R³ er 6-chlor)

A. Gennem en opløsning af 193 g 6-chlor-1,4-naphthoquinon i 1600 ml iseddikesyre blev boblet chlorgas, indtil TLC af en portion viste
 15 fuldkommen forsvinden af 6-chlor-1,4-naphthoquinon. Det resulterende bundfald blev opsamlet ved filtrering, vasket med 200 ml eddikesyre og 2 x 300 ml hexan og lufttørret, hvilket gav 157 g 2,3,6-trichlor-2,3-dihydro-1,4-naphthoquinon. Det faste stof blev overført til en kolbe, der var udstyret med en mekanisk omrører og tilbagesvaler.
 20 98,4 g natriumacetat og 1,5 liter eddikesyre blev sat til, og chlorgas blev boblet gennem suspensionen. Blandingen blev bragt til tilbagesvaling og holdt der i 2 timer. Den afkølede blanding blev hældt over 3,5 liter vand, og det resulterende bundfald blev opsamlet ved filtrering, vasket med 2 x 500 ml vand, lufttørret og derefter va-
 25 kuamtørret over phosphorpentoxid, hvilket gav 139 g 2,3,6-trichlor-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 147,5-148,5°C.

B. Gennem en suspension af 100 g 6-chlor-1,4-naphthoquinon (520 mmol) i 800 ml eddikesyre, der var opvarmet til 70°C, blev der under mekanisk omrøring boblet chlorgas. Opvarmningen blev forøget for at
 30 bringe blandingen til tilbagesvaling, på hvilket tidspunkt 13,2 g fast iod (104 mmol, 0,2 ækvivalenter) blev tilsat. Chlortilsætning ved tilbagesvaling blev fortsat, indtil TLC viste fuldstændig omdannelse til produkt, i alt 7-10 timer. Reaktionen blev afkølet,

hvilket gav et tykt bundfald af produkt, der blev opsamlet ved filtrering. Endnu en portion blev vundet ved koncentreret og/eller fortynding med vand. Det totale udbytte af tørret produkt af 2,3,6-trichlor-1,4-naphthoquinon er 121,2 g (464 mmol, 89%), smeltepunkt
 5 147,5-148,5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{10}H_3Cl_3O_2$: C 45,93 H 1,17 Cl 40,67

Fundet: C 46,05 H 1,17 Cl 40,56.

FREMSTILLING 8

10 (Fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er 6-chlor).

Til en mekanisk omrørt opløsning af 55,5 g natriummethoxid i 1,5 liter vandfrit methanol under en nitrogenatmosfære blev så hurtigt som muligt sat 130 g 2,3,6-trichlor-1,4-naphthoquinon fra fremstilling 10. Temperaturen steg til 50°C under tilsætningen, og reaktionen
 15 blev derefter opvarmet til tilbagesvaling i 1 time. Blandingen blev afkølet og gjort sur med 6M saltsyre, hvilket gav en klar gul farve. Efter tilsætning af 300 ml vand blev reaktionsblandingen filtreret, og bundfaldet blev vasket med vandig methanol (4:1 vand:methanol),
 20 indtil filtratet var gul-orange. Bundfaldet blev lufttørret, hvilket gav 102 g 6-chlor-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 125-126°C.

FREMSTILLING 9

A. Til en opløsning af 25,8 g natrium-n-butoxid i 125 ml tørt dimethylformamid blev på én gang sat 28 g 2,3,6-trichlor-1,4-naphthoquinon.
 25 Blandingen blev tilbagesvalet i 2 timer, afkølet, gjort sur med 6M saltsyre og indampet. Remanensen blev chromatograferet på silicagel ved eluering med dichlormethan, hvilket gav 12,3 g 2,3-di-n-butyloxy-6-chlor-1,4-naphthoquinon som et rødt olieagtigt fast stof.

FREMSTILLING 10

(Forbindelser med den almene formel VI, hvor R^3 er hydrogen).

Til en mekanisk omrørt opløsning af 11,1 g natriummethoxid i 200 ml vandfrit methanol under nitrogenatmosfære blev så hurtigt som muligt
 5 22,7 g 2,3-dichlor-1,4-naphthoquinon tilsat. Temperaturen steg til 50°C under tilsætningen, og reaktionen blev derefter opvarmet til tilbagesvaling i 1 time. Blandingen blev afkølet og gjort sur med 6M saltsyre, hvilket gav en klar gul farve. Efter tilsætningen af 800 ml vand, blev reaktionsblandingen filtreret, og bundfaldet blev vasket
 10 med vandig methanol (4:1 vand:methanol), indtil filtratet var gul-orange. Bundfaldet blev lufttørret, hvilket gav 21,2 g 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon, smeltepunkt 116-117°C.

EKSEMPEL 1

A. En opløsning af 50,5 g 6-chlor-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon
 15 (200 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran blev hydrogenet ved atmosfærisk tryk over 5,0 g palladium-på-trækul (10%), indtil opløsningen var farveløs, ca. 4 timer.

B. Stadig under en hydrogenatmosfære blev en opløsning af 47 ml eddikesyreanhydrid, 40 ml pyridin og 1,22 g DMAP i 50 ml tetrahydrofuran sat til blandingen. Efter omrøring i 1 time blev blandingen
 20 inddampet. Remanensen blev opløst i 500 ml ether og blev vasket med 3 x 250 ml 1M HCl og med 2 x 250 ml saltvand. Den organiske fase blev tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet, hvilket gav en olie, der krysalliserede i højvakuum. Omkrystallisering af ether/petroleumsether gav 6-chlor-1,4-diacetyloxy-2,3-dimethoxynaphthalen,
 25 smeltepunkt 93-94°C.

På samme måde og ved at anvende den ovenstående fremgangsmåde, men, hvor det er passende, erstatte 6-chlor-2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon med 6-chlor-2,3-dimethylthio-1,4-naphthoquinon fremstilles følgende
 30 forbindelse:

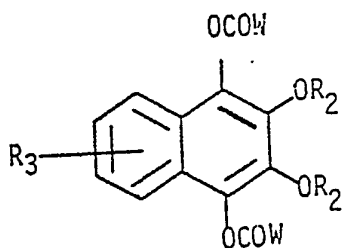
6-chlor-2,3-dimethylthio-1,4-diacetyloxynaphthalen, smeltepunkt 113-114°.

EKSEMPEL 2

En opløsning af 20,0 g 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinon i 150 ml tetrahydrofuran blev hydrogeneret ved atmosfærisk tryk over 0,5 g Pd-C (10%), indtil opløsningen var farveløs, ca. 4 timer. Stadig under en hydrogenatmosfære, blev en opløsning af 20 ml eddikesyreanhydrid og 18 ml pyridin i 50 ml tetrahydrofuran sat til blandingen. Efter omrøring i 1 time blev blandingen inddampet. Remanensen blev opløst i 100 ml ether og blev vasket med 3 x 50 ml 1M saltsyre og med 2 x 50 ml saltvand. Den organiske fase blev tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Omkrystallisering af ether gav 22,5 g 2,3-dimethoxy-1,4-diacetyloxynaphthalen, smeltepunkt 138-139°C.

EKSEMPEL 3

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og som beskrevet i de foregående eksempler samt disses karakteriserende data er opsummeret i nedenstående tabel:



20	R ₃	W	R ₂	Smeltepunkt, °C
	H	CH ₃	CH ₃	138-139
		Et	CH ₃	111-112
		n-Pr	CH ₃	53-54
25		i-Pr	CH ₃	95-96

Tabel fortsat

		t-Bu	CH ₃	178-180
	5-Cl	CH ₃	CH ₃	133-134
		t-Bu	CH ₃	128-130
5	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	olie
10		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
15	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 ₃ O	CH ₃	CH ₃	69-70
20		Et	CH ₃	72-73
		t-Bu	CH ₃	153-154
	6-CH ₃ O	Et	CH ₃	86-87
		t-Bu	CH ₃	amorf
	5-CN	CH ₃	CH ₃	152-153
25	6-CN	CH ₃	CH ₃	124-125
	6-Cl	CH ₃	n-Pr	53-54
		Et	n-Pr	39-40
		n-Pr	n-Pr	28-29
		CH ₃	i-Pr	132-133
30		Et	i-Pr	58-59
		n-Pr	i-Pr	olie
		i-Pr	i-Pr	olie
		t-Bu	i-Pr	olie
	6-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	77-78
35	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	114-115
		Et	CH ₃	
		i-Pr	CH ₃	
		t-Bu	CH ₃	

Tabel fortsat

5	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	70-71
		Et	CH ₃	57-58
		i-Pr	CH ₃	olie
		t-Bu	CH ₃	110-111
	5-SPh	CH ₃	CH ₃	138-140.

EKSEMPEL 4

Toxicitet

LD₅₀ af forbindelsen 6-chlor-1,4-diacetyloxy-2,3-dimethoxynaphthalen
 10 blev undersøgt på følgende måde:

Akut toxicitet ved subcutan dosering

Mus blev givet enkelte subcutane doser på op til 640 mg/kg af forbindelsen og blev observeret i 3 uger. Der forekom ingen dødsfald ved denne undersøgelse. Den subcutane LD₅₀ af forbindelsen i mus blev
 15 anslået til at være større end 640 mg/kg.

Akut toxicitet ved oral dosering

Mus blev givet enkelte orale doser på op til 1280 mg/kg af forbindelsen og blev observeret i 3 uger. Dosisrelaterede dødsfald forekom hos 1/12 af musene, der var doseret med 640 mg/kg og hos 4/12 af
 20 musene, der var doseret med 1280 mg/kg. Den orale LD₅₀ af forbindelsen i mus blev anslået til at være større end 1280 mg/kg.

EKSEMPEL 5

Biologiske data

For at indikere anti-psoriatisk virkning blev følgende test udført:

Test for topisk anti-inflammatorisk virkning ved inhibering af arachidonsyreinduceret museøreødem

MATERIALER OG METODER

- Swiss Webster han- og hunmus, der vejede 18-27 g, blev tilfældigt fordelt i behandlingsgrupper på 8 eller 10 dyr, sat i bur sammen og blev givet føde og vand ad libitum.

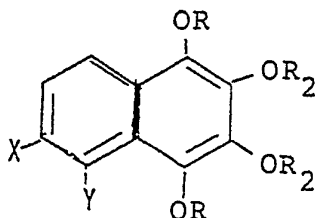
- Testmaterialerne blev fremstillet som opløsninger eller suspensioner i kemisk ren acetone i et dosisniveau på 100 mg/ml, og arachidonsyre blev fremstillet som en opløsning i acetone, også på 100 mg/ml. Testmaterialerne blev påført højre øre på mus ved hjælp af en automatisk mikroliterpipette, således at 10 μ l opløsning blev påført hver af de indre og ydre overflader. Hvert øre fik derfor i alt 20 μ l opløsning indeholdende 2 mg testmateriale. 1 time efter påføring af testmaterialet blev arachidonsyreopløsningen påført på samme måde. 1 time efter arachidonsyreopføringen blev dyrene dræbt ved cervikal dislokation, og det højre øre blev fjernet. En 8 mm skive blev stanset ud fra hvert øre ved hjælp af en biopsistanser, og skiverne blev vejjet til det nærmeste 0,1 mg. Med det formål at bestemme den anti-inflammatoriske virkning af testmaterialerne fik i hvert eksperiment en negativ kontrolgruppe to påføringer kun af acetone, og en positiv kontrolgruppe fik kun acetone efterfulgt af arachidonsyre. Den procentuelle inhibering, der fremkom ved behandling med testmaterialet, blev beregnet på følgende måde:

$$\% \text{ Inhibering} = \frac{\text{Skivevægt (pos.kontr.)} - \text{skivevægt (behandlet)}}{\text{Skivevægt (pos.kontr.)} - \text{skivevægt (neg.kontr.)}} \times 100$$

Resultater

TABEL

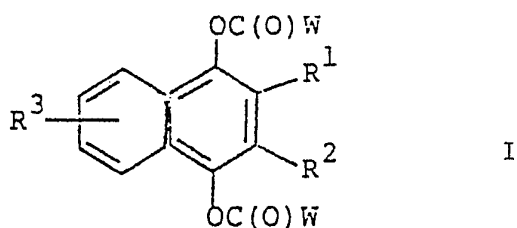
Inhibering af arachidonsyreinduceret museøreinflammation



	R	R ₂	X	Y	% Ødeminhibering
5	COCH ₃	CH ₃	Cl	H	51
	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	49
	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	H	23
	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	38
	COCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	50
	COC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	19
10	COCH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	H	28
	COCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	H	23
	COCH ₃	CH ₃	H	H	19
	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	33
	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	59
	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	53
15	COCH ₃	CH ₃	F	H	40
	COCH ₃	CH ₃	Br	H	42
	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	49
	COCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	47
	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	57
	COCH ₃	CH ₃	H	CN	24

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I



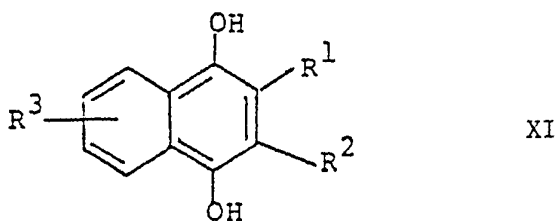
hvor

- 5 R^1 og R^2 er lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer eller lavere alkylthio med 1-6 carbonatomer;
 R^3 er hydrogen, lavere alkyl med 1-6 carbonatomer, lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer, halogen, cyano eller phenylthio;
 og

- 10 W er alkyl med 1-7 carbonatomer;
 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf;

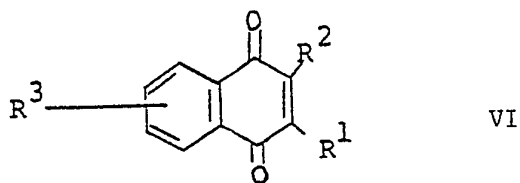
med det forbehold, at R^3 ikke er hydrogen, hvis R^1 og R^2 er methoxy, og W er methyl;

- 15 k e n d e t e g n e t ved, at
 a) en forbindelse med den almene formel XI



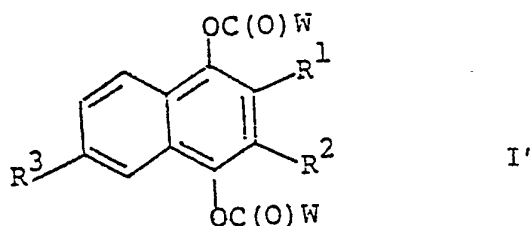
- 20 hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, acyleres, eller

b) en forbindelse med den almene formel VI



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, reduceres og acyleres.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med den
almene formel I'



10

hvor R^1 , R^2 , R^3 og W er som defineret i krav 1.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor
 R^1 og R^2 er lavere alkoxy med 1-6 carbonatomer.

- 15 4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor
 R^3 er valgt fra klassen bestående af fluor, chlor og brom.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor
20 R^3 er cyano.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 6-chlor-2,3-dimethoxy-1,4-acetyloxynaphthalen.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 4,

5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 6-chlor-2,3-di-n-butoxy-1,4-acetyloxynaphthalen

8. Fremgangsmåde ifølge krav 2,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor R^1 og R^2 er lavere alkylthio med 1-6 carbonatomer.