



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 443**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 95 00836**

(22) A bejelentés napja: **1992. 05. 05.**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 C 47/575**

**C 07 C 47/55**

(40) A közzététel napja: **1995. 10. 30.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 09. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/US 92/03571**

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9300331**

(30) Elsőbbségi adatok:

**7 17 943**            **1991. 06. 20.**    **US**

**P9303668**           **1992. 05. 05.**    **HU**

(73) Jogosult:

**Pfizer Inc., New York, New York (US)**

(72) Feltalálók:

**Lowe, John Adams III., Stonington,**

**Connecticut (US);**

**Rosen, Terry Jay, East Lyme, Connecticut (US)**

(74) Képviselő:

**Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy**

**Iroda Kft., Budapest**

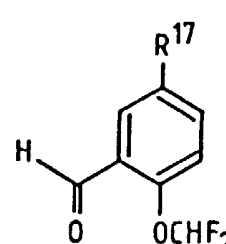
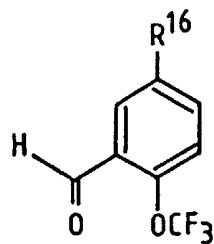
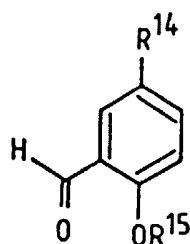
(54)

**Fluor-alkoxi-benzaldehid-származékok**

(57) Kivonat

A találmány tárgya (XIA), (XIB) és (XIC) képletű vegyületek – ahol R<sup>14</sup> jelentése trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R<sup>15</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R<sup>16</sup> jelentése difluor-metoxi- vagy 1–4 szén-

atomos alkilcsoport és R<sup>17</sup> jelentése trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport.



**HU 224 443 B1**

A jelen találmány tárgya a (XIA), (XIB) vagy (XIC) általános képletű vegyületek.

A képletben

R<sup>14</sup> jelentése trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport,

R<sup>15</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>16</sup> jelentése difluor-metoxi- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R<sup>17</sup> jelentése trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport.

A találmány szerinti vegyületek intermedierjei a 221 634 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásunkban védett P anyag receptor antagonistá hatású (I) általános képletű nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek fluor-alkoxi-benzil-amino-származékainak – ahol X<sup>1</sup> jelentése adott esetben egy–három fluoratommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkoxicsoport vagy hidroxilcsoport,

X<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–3 fluoratommal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxicsoport,

X<sup>3</sup> hidrogén- vagy halogénatom, nitrocsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben egy–három fluoratommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkoxicsoport, vagy 1–6 szénatomos alkil-amino-, vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkil-amino-csoport, vagy

O

||

1–6 szénatomos alkil-C–NH–, és

Q jelentése (III) vagy (VII) általános képletű csoport, ahol

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>3</sup> jelentése benzhidrilcsoport vagy egy–három fluoratommal fluorozott 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, ahol q értéke 1–6,

m értéke 0–8,

és ha m≠0, R<sup>10</sup> és R<sup>11</sup> 1–6 szénatomos alkoxicsoport,

R<sup>6</sup> jelentése adott esetben két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport vagy az alkoxirészben egy–három fluoratommal szubsztituált (1–6 szénatomos alkoxi)-fenil-csoport,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy ha a (VII) általános képletben m jelentése 0, R<sup>11</sup> nincs jelen, és R<sup>10</sup> hidrogénatom, ami nitrogénhez kapcsolódik, és ha X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> vagy X<sup>3</sup> közül egyik se jelent fluorozott alkoxicsoportot, akkor R<sup>6</sup> fluorozott alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcso-

port, vagy ha a (III) általános képletben X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> közül egyik sem fluorozott alkoxicsoport, akkor R<sup>3</sup> jelentése fluorozott alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport.

5 A találmány szerinti (XIA), (XIB) és (XIC) általános képletű vegyületeket az irodalomból ismert módon állíthatjuk elő a megfelelő paraszubsztituált benzolok aldehyddé alakításával.

10 A (XIA), (XIB), (XIC) általános képletű vegyületek előállítását az alábbi példával illusztráljuk.

#### 1. példa

#### 2-Metoxi-5-trifluor-metoxi-benzaldehid

15 Nitrogénatmoszférában egy gömblombikba helyezünk 3,63 ml, 28 mmol 4-trifluor-metoxi-fenolt és 25 ml acetont. A keverés alatt lévő oldathoz hozzáadunk 7,75 g, 56 mmol kálium-karbonátot és 3,48 ml, 56 mmol metil-jodidot, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. A szilárd anyagot leszívátjuk, a szűrési lepenyt acetonnal öblítjük. A szűrletet bepárolva 6,5 g szilárd anyag és olaj keveréket kapunk. Az elegyet kloroformmal hígítjuk, leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. 5,5 g 1-metoxi-4-trifluor-metoxi-benzolt kapunk sárga olaj formájában.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,78 (s, 3H), 6,83 (d, 1H, J=12), 7,10 (d, 1H, J=12).

Tömegspektrum m/z: 192 (szülő).

30 Nitrogénatmoszférában egy gömblombikba helyezünk 5,5 g, 29 mmol 1-metoxi-4-trifluor-metoxi-benzolt és 110 ml diklór-metánt. A rendszerhez, melyet jég és aceton hűtőfürdővel hűtünk, hozzáadunk 3,77 ml, 34 mmol titán-tetrakloridot 1 perc alatt. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, és a rendszerhez 5,69 ml, 63 mmol α,α-diklór-metil-metil-étert adunk. A jeges fürdőt hagyjuk megszűnni, és az elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. Az elegyet óvatosan vízbe öntjük, és három részlet diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. 6,06 g olajat kapunk. A nyersanyagot gyorskromatográfiásan 250 g szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyét használjuk. 920 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely enyhén szennyezett, és 3,27 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,94 (s, 3H), 7,00 (d, 1H, J=9), 7,38 (dd, 1H, J=3,9), 7,66 (d, 1H, J=3), 10,4 (s, 1H).

Tömegspektrum: m/z: 220 (szülő).

A találmány szerinti aldehidek előállításánál a reakció folyamatát az 1. táblázat mutatja.

#### 1. táblázat

(XIA), (XIB), (XIC) általános képletű vegyületek előállítása

$\begin{matrix} -C_6H_2R^{14}OR^{15} \\ -C_6H_2R^{16}OCF_3 \\ -C_6H_2R^{17}OCHF_2 \end{matrix}$	Kiindulási anyag	Reagensek*
5-Terc-butil-2-trifluor-metoxi-fenil	trifluor-metoxi-benzol	g, h
2-Etoxi-5-trifluor-metoxi-fenil	4-trifluor-metoxi-fenol	i, a
2-Difluor-metoxi-5-trifluor-metoxi-fenil	2-hidroxi-5-trifluor-metoxi-benzaldehid	j

1. táblázat (folytatás)

$-\text{C}_6\text{H}_2\text{R}^{14}\text{OR}^{15}$ $-\text{C}_6\text{H}_2\text{R}^{16}\text{OCF}_3$ $-\text{C}_6\text{H}_2\text{R}^{17}\text{OCHF}_2$	Kiindulási anyag	Reagensek*
2-Izopropoxi-5-trifluor-metoxi-fenil	4-trifluor-metoxi-fenol	k, a
5-Terc-butil-2-difluor-metoxi-fenil	4-terc-butil-fenol	a, j
2,5-bisz(Difluor-metoxi)-fenil	2,5-dihidroxi-benzaldehid	j
2-Difluor-metoxi-5-izopropil-fenil	4-izopropil-fenol	a, j
2-Difluor-metoxi-5-etil-fenil	4-etil-metoxi-benzol	a, f, j
2-Metoxi-5-trifluor-metoxi-fenil	4-trifluor-metoxi-fenol	b, a
2-Difluor-metoxi-5-metil-fenil	5-metil-2-metoxi-benzaldehid	f, j

\* A reagensek a (XIA), (XIB) és (XIC) képletű vegyületek előállításánál a standard úton:

- a)  $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$
- b) metil-jodid
- f)  $\text{BBr}_3$
- g) terc-butil-klorid/ $\text{AlCl}_3$
- h)  $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{AlCl}_3$
- i) etil-jodid
- j)  $\text{ClF}_2\text{CH}$
- k) izopropil-bromid

#### SZABADALMI IGÉNYPONT

(XIA), (XIB) és (XIC) általános képletű vegyületek – ahol  $\text{R}^{14}$  jelentése trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport,  $\text{R}^{15}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

$\text{R}^{16}$  jelentése difluor-metoxi- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és  $\text{R}^{17}$  jelentése trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport.

