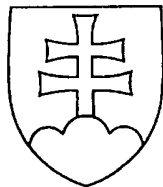


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 2. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/130 384**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 4. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **9. 5. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/03982**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/64856**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1473-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07C227/08,
C07C229/58**

(71) Prihlasovateľ: **WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Chen Michael Huai Gu, Ann Arbor, MI, US;
Magano Javier, Ypsilanti, MI, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových pomocou kopulačnej reakcie kyseliny benzoovej a anilínu pri použití hexametydisilazidu alkalického kovu ako bázy.

SK 1473-2001 A3

Spôsob výroby kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových

Oblasť techniky

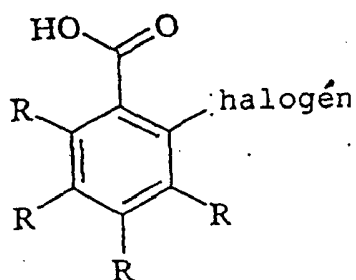
Predkladaný vynález sa týka spôsobu prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových pomocou kopulačnej reakcie kyseliny benzoovej a anilínu.

Doterajší stav techniky

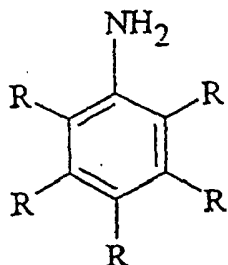
Zlúčenina 2-(2-chlór-4-jód-fenylamino)-N-cyklopropylmetoxy-3,4-difluór-benzamín bola vyvinutá ako selektívny inhibítor MEK-1 na liečbu proliferatívnych ochorení, vrátane nádorov, restenózy, psoriázy a aterosklerózy. Pozri napríklad, US patentovú prihlášku č. 60/051440, podanú 1.7.1997, alebo PCT publikovanú patentovú prihlášku č. WO 99/01426, publikovanú 14.1. 1999, ktoré sú tu uvedené ako odkazy. Na prípravu 2-(2-chlór-4-jód-fenylamino)-N-cyklopropylmetoxy-3,4-difluór-benzamínu je jedným z nutných medziproduktov kyselina 2-(N-fenylamino)benzoová. Predkladaný vynález poskytuje spôsob prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových, ktorý zahŕňa stupeň reakcie kyseliny benzoovej vzorca I

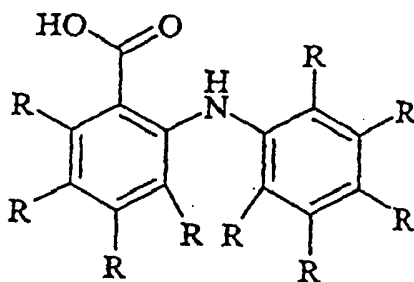


a anilínu vzorca II



(II)

s hexametyldisilazidom alkalického kovu za zisku kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej vzorca III



(III)

kde

každé R je nezávisle vodík, halogén C₁-C₆alkyl, -O C₁-C₆alkyl, CN alebo NO₂.

Vo výhodnom rozpracovaní vynálezu je hexametyldisilazidom alkalického kovu hexametyldisilazid lítia (LiHMDS).

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je hexametyldisilazid alkalického kovu použit v množstve približne 3 ekvivalenty vzhľadom na kyselinu benzoovú.

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je halogénovým substituentom v 2-pozícii kyseliny benzoovej fluór.

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je reakcia uskutočnená pri teplote približne -78°C až približne 25°C v polárnom, aprotickom rozpúšťadle.

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je rozpúšťadlom tetrahydrofurán.

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je kyselinou benzoovou kyselina 2,3,4-trifluórbenzoová a anilínom je 2-chlór-4-jód-anilín.

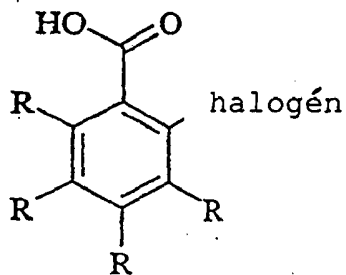
V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu sú kyselina benzoová a anilín použité v molárnom pomere približne 1:1.

V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je jeden alebo viac substituentov R na anilíne skupina, ktorá je donorom elektrónu.

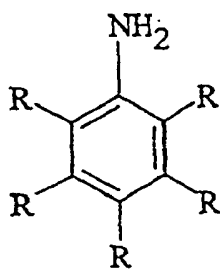
V inom výhodnom rozpracovaní vynálezu je skupinou, ktorá je donorom elektrónu, $-\text{OCH}_3$.

Podrobný opis vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových. Spôsob zahŕňa stupeň kopulačnej reakcie kyseliny benzoovej vzorca I

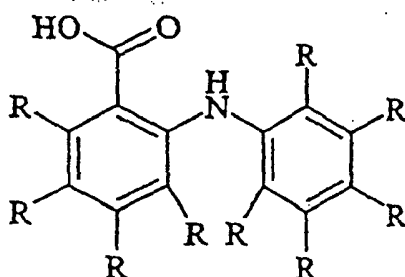


a anilínu vzorca II



(II)

pri použití hexametyldisilazidu alkalického kovu ako bázy za zisku kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej vzorca III



(III)

Táto kopulačná reakcia je výhodne uskutočnená pri použití približne 1 ekvivalentu kyseliny benzoovej a 1 ekvivalentu anilínu. Preto je molárny pomer kyseliny benzoovej a anilínu približne 1:1. Ďalej je výhodné použitie približne 3 ekvivalentov hexametyldisilazidu alkalického kovu; avšak, je možné použiť viac ako 3 ekvivalenty hexametyldisilazidu alkalického kovu. Inými slovami, zvyčajne sa použijú 3 moly hexametyldisilazidu alkalického kovu na každý mol kyseliny benzoovej.

Hexametyldisilazid lítia je tiež známy ako bis(trimetylsilyl)amid lítny, ktorý môže byť získaný od Aldrich, Milwaukee, WI.

Výber hexametyldisilazidu alkalického kovu ako bázy je významný, pretože táto báza umožňuje neočakávané a prekvapivé zvýšenie výťažku získanej kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej v porovnaní s inými bázami, ktoré nie sú hexametyldisilazidy

alkalického kovu. Najvýhodnejším hexametyldisilazidom alkalického kovu je hexametyldisilazid lítia.

Kopulačná reakcia kyseliny benzoovej a anilínu môže byť vykonaná spôsobom v jednej nádobe alebo spôsobom vo viacerých reakčných nádobách. Iné spôsoby a sekvencie uskutočnenia kopulačných reakcií môžu byť ľahko určené odborníkmi v odbore. Tri postupy sú uvedené ďalej.

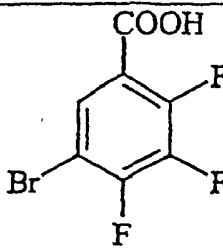
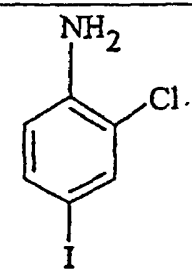
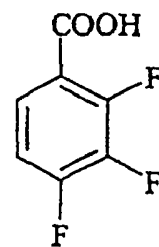
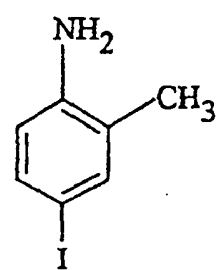
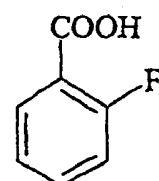
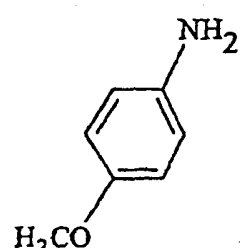
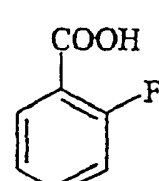
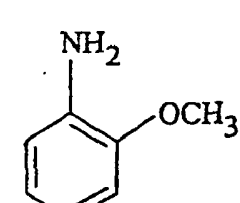
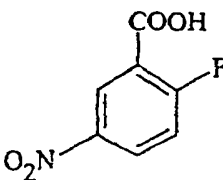
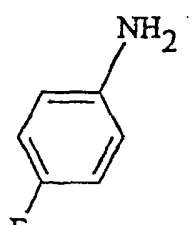
Prvý spôsob, označený ako spôsob A, je vykonaný v dvoch reakčných nádobách. V prvej reakčnej nádobe sa LiHMDS (1 ekvivalent) pridá do roztoku kyseliny benzoovej (1 ekvivalent) v tetrahydrofuráne (THF) pri teplote -78°C . V druhej reakčnej nádobe sa LiHMDS (2 ekvivalenty) pridá do roztoku anilínu (1 ekvivalent) v THF pri teplote -78°C . Obsah prvej reakčnej nádoby sa preniesie do druhej reakčnej nádoby a získaná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Produkt sa potom prečistí rýchlou chromatografiou na kolóne.

Druhý spôsob, označený ako spôsob B, je vykonaný v jednej reakčnej nádobe. Kyselina benzoová (1 ekvivalent) a anilín (1 ekvivalent) sa rozpustia v THF. Roztok sa ochladí na teplotu -78°C a pridá sa LiHMDS a získaná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Produkt sa potom prečistí rýchlou chromatografiou na kolóne.

Tretí spôsob, označený ako spôsob C, je vykonaný v dvoch reakčných nádobách. Spôsob C je rovnaký ako spôsob A s tou výnimkou, že 3 ekvivalenty LiHMDS sa pridajú k anilínu a potom sa pridá roztok kyseliny benzoovej v THF.

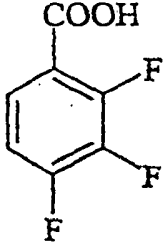
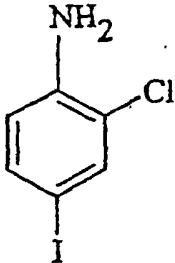
Výsledky kopulačných reakcií rôznych kyselín benzoových s rôznymi anilínmi sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1

Kys. benzoová	Anilín	Báza	Spôsob	Izol. výtazok (%)	T.t. °C
		LiHMDS	A	89	>250
		LiHMDS	B	70	>250
		LiHMDS	A	84	234-235
			B	78	233-234
		LiHMDS	A	71	170-172
		LiHMDS	A	47	
		LiHMDS	A	94	234-235
		LiHMDS	B	58	235-236

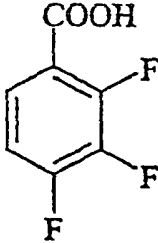
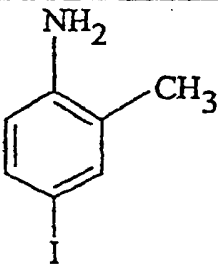
Tabuľka 1 - pokračovanie

Kys. benzoová	Anilín	Báza	Spôsob	Izol. výtazok (%)	T.t. °C
---------------	--------	------	--------	-------------------	---------

		LiHMDS	A	87	228-229
---	---	--------	---	----	---------

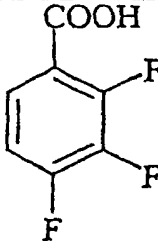
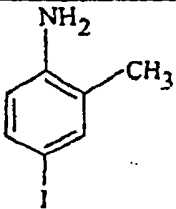
Hexametyldisilazid alkalického kovu ako báza vedie neočakávane k lepšiemu výtazku kyseliny 2-(N-fenylamino)-benzoovej v porovnaní s inými bázami, ktoré nie sú hexametyldisilazidmi alkalického kovu. Napríklad, v reakcii medzi kyselinou 2,3,4-trifluórbenzoovou a 4-jód-2-metylanilínom je výtazok 84% pri použití LiHMDS a iba 28% pri použití diizopropylamínu lítneho (LDA). Ďalej, žiadna reakcia nebola pozorovaná pri použití NaH alebo trietylaminu (TEA). Výsledky týchto porovnaní sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2

Kyselina benzoová	Anilín	Spôsob	Báza	% Výťažok
		A	LiHMDS	84
		A	NaHMDS	49
		A	KHMDS	77
		B	LDA	29
		B	NaH	0
		B	TEA	0

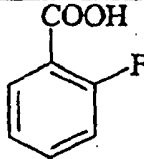
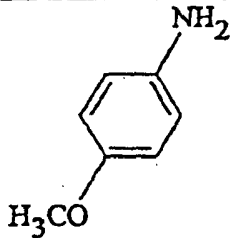
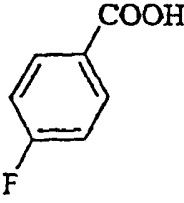
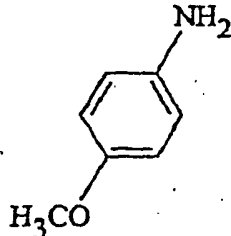
Ďalej je významné množstvo použitej bázy. Zníženie počtu ekvivalentov z 3 na 2 znižuje výťažok kyseliny 2-(N-fenylamino)-benzoovej. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3. Použitie viac ako 3 ekvivalentov bázy nemá významnejší vplyv na výťažok.

Tabuľka 3

Fluorovaná zlúčenina	Anilín	Spôsob	Báza	Ekvivalenty bázy	% Výťažok
		A	LiHMDS	2	26
		A	LiHMDS	3	84
		A	LiHMDS	3.5	88
		A	LiHMDS	4	85

Pozícia atómu halogénu vzhľadom na karboxylovú skupinu na kyseline benzoovej je tiež významná. Napríklad, iba kyselina 2-fluórbenzoová reaguje s anilínom za zisku vhodnej kyseliny 2-(N-fenyl)aminobenzoovej. Tabuľka 4 ukazuje výsledky dosiahnuté pri zmenách pozície atómu halogénu vzhľadom na karboxylovú skupinu na kyseline benzoovej.

Tabuľka 4

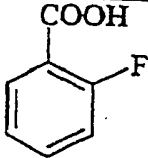
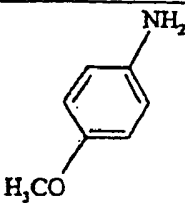
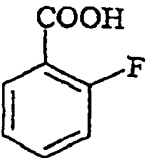
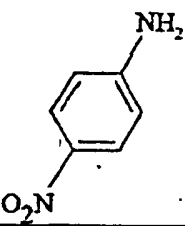
Fluórovaná zlučenina	Anilín	Spôsob	Báza	Výťažok
		A	LiHMDS	71
		A	LiHMDS	0

Tak vedie reakcia medzi kyselinou 2-fluórbenzoovou a p-anisidínom k zisku 71 % požadovaného produktu. Naopak, keď sa použila kyselina 4-fluórbenzoová, nebola pozorovaná žiadna reakcia.

Substituenty na anilínovom kruhu tiež ovplyvňujú výťažok požadovanej kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej. Napríklad, prítomnosť skupín, ktoré sú donormi elektrónov, ako je $-OC_1-C_6$ alkyl, halogén, C_1-C_6 alkyl, dialkylamíny alebo $-SC_1-C_6$ alkyl, a iných dobre známych odborníkom v odbore, zvyšuje reaktivitu anilínu a vedie k vyššiemu výťažku kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej. Keď sú substituenty na anilíne akceptormi elektrónu, ako sú skupiny vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nitro, halogén, karbonyl (aldehyd a ketón), ester a nitril, a iné skupiny známe odborníkom v odbore, tak sa reaktivita znižuje a výťažok kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej je znížený. Tieto zistenia sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Fluórovaná Anilín Vstupné č. Spôsob Báza Výťažok
zlučienina

		1	A	LiHMDS	71
		2	A	LiHMDS	0

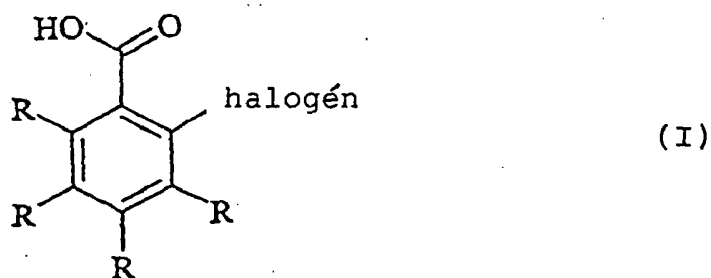
Ďalej, prítomnosť skupiny, ktorá je akceptorom elektrónov, na kyseline benzoovej, môže zvyšovať reaktivitu kyseliny benzoovej s anilínom a tak zvyšovať výťažok kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej.

Reakcia je zvyčajne uskutočnená v rozpúšťadle. Najvýhodnejšími rozpúšťadlami sú polárne, aprotické rozpúšťadlá, ako je tetrahydrofurán a dietyléter. Teplota reakcie je vybraná tak, aby bol dosiahnutý najvyšší výťažok. Vhodná teplota môže byť ľahko určená odborníkom v odbore. Výhodné rozmedzie teploty je od približne -78°C do približne 25°C .

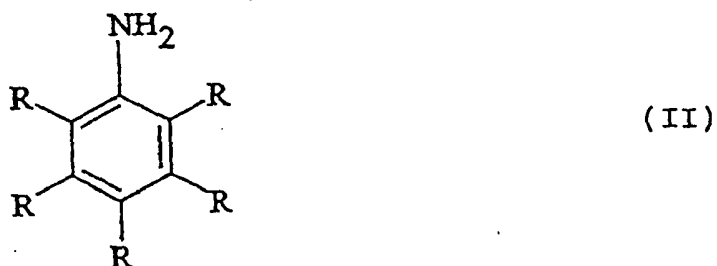
Tu uvedené príklady sú toľko ilustratívne a nijak neobmedzujú rozsah vynálezu alebo pripojených patentových nárokov.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

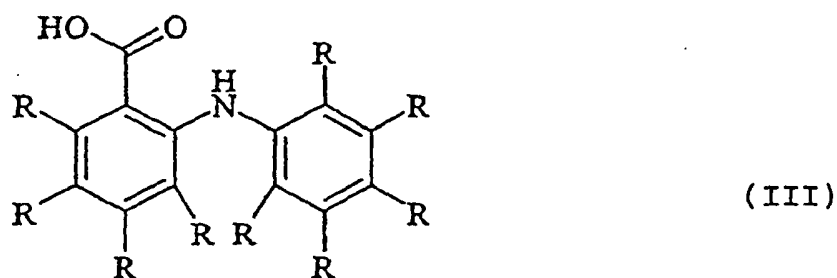
1. Spôsob prípravy kyselín 2-(N-fenylamino)benzoových, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa stupeň reakcie kyseliny benzoovej vzorca I



a anilínu vzorca II



s hexametyldisilazidom alkalického kovu za zisku kyseliny 2-(N-fenylamino)benzoovej vzorca III



kde

každé R je nezávisle vodík, halogén C₁-C₆alkyl, -OC₁-C₆-alkyl, CN alebo NO₂.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hexametyldisilazidom alkalického kovu je hexametyldisilazid lítia.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hexametyldisilazid alkalického kovu je použitý v množstve približne 3 ekvivalenty alebo viac vzhľadom na kyselinu benzoovú.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že halogénovým substituentom v 2-pozícii kyseliny benzoovej je fluór.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakcia je vykonaná pri teplote približne -78°C až približne 25°C v polárnom aprotickom rozpúšťadle.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je tetrahydrofurán.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselinou benzoovou je kyselina 2,3,4-trifluórbenzoová a anilínom je 2-chlór-4-jód-anilín.

8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselina benzoová a anilín sú použité v molárnom pomere približne 1:1.

9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jeden alebo viac substituentov R na anilíne je skupina, ktorá je donorom elektrónu.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že skupinou, ktorá je donorom elektrónu, je $-\text{OCH}_3$.