



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 109 T2 2006.01.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 171 418 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 109.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/03982**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 913 489.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/64856**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **02.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 227/08 (2006.01)**  
**C07C 229/58 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**130384 P 21.04.1999 US**

(73) Patentinhaber:

**Warner-Lambert Co. LLC, Morris Plains, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108  
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CHEN, Huai, Michael, Ann Arbor, US; MAGANO,  
Javier, Ypsilanti, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-(N-PHENYLALMINO)BENZOESÄURE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

## TECHNISCHES GEBIET

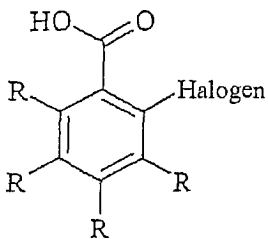
**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(N-Phenylamino)benzoesäuren durch Kupplung einer Benzoesäure und eines Anilins.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Die Verbindung 2-(2-Chlor-4-iodphenylamino)-N-cyclopropylmethoxy-3,9-difluorbenzamin befindet sich in der Entwicklung als selektiver MEK-1-Inhibitor für die Behandlung von proliferativen Erkrankungen einschließlich Krebs, Restenose, Psoriasis und Atherosklerose. Siehe beispielsweise die am 1. Juli 1997 eingereichte US-Patentanmeldung Nummer 60/051,440 oder die am 14. Januar 1999 veröffentlichte PCT-Patentanmeldung Nummer WO 99/01426, worauf hiermit jeweils ausdrücklich Bezug genommen wird. Zur Herstellung von 2-(2-Chlor-4-iodphenylamino)-N-cyclopropylmethoxy-3,4-difluorbenzamin wird als eines der Zwischenprodukte eine 2-(N-Phenylamino)benzoesäure benötigt. Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von 2-(N-Phenylamino)benzoesäuren bereit.

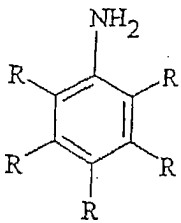
## KURZE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

**[0003]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-(N-Phenylamino)benzoesäuren, das die Umsetzung einer Benzoesäure der Formel I



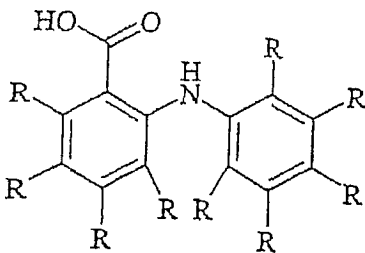
I

und eines Anilins der Formel II



II

mit einem Alkalimetallhexamethyldisilazid unter Bildung einer 2-(N-Phenylamino)benzoesäure der Formel III



III

umfaßt, wobei

jedes R jeweils unabhängig für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CN oder NO<sub>2</sub> steht, mit der Maßgabe, daß R an dem Anilin nicht für NO<sub>2</sub> steht.

**[0004]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Alkalimetallhexamethyldisilazid um Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS).

**[0005]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Alkalimetallhexamethyldisilazid in einer Menge von 3 Äquivalenten oder mehr, bezogen auf die Benzoesäure, verwendet.

**[0006]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem Halogen-substituenten in der 2-Stellung der Benzoesäure um Fluor.

**[0007]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Umsetzung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$  in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel durchgeführt.

**[0008]** Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Lösungsmittel um Tetrahydrofuran.

**[0009]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei der Benzoesäure um 2,3,4-Trifluorbenzoesäure und bei dem Anilin um 2-Chlor-4-iodanilin.

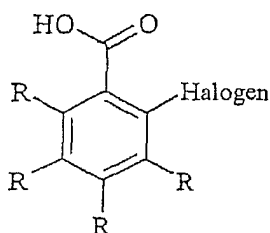
**[0010]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegen die Benzoesäure und das Anilin in einem Molverhältnis von 1:1 vor.

**[0011]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei einem oder mehreren der Substituenten R an dem Anilin um eine elektronenliefernde Gruppe.

**[0012]** Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei der elektronenliefernden Gruppe am Anilin um  $-\text{OCH}_3$ .

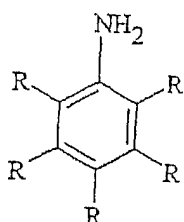
#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-(N-Phenylamino)benzoesäuren. Das Verfahren umfaßt die Kupplung einer Benzoesäure der Formel I



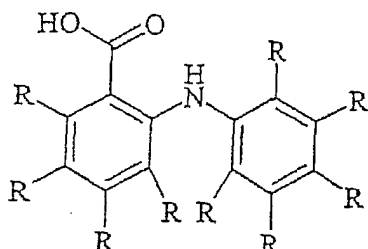
I

und eines Anilins der Formel II



II

unter Verwendung eines Alkalimetallhexamethyldisilazids als Base zu einer 2-(N-Phenylamino)benzoesäure der Formel III



III

**[0014]** Bei dieser Kupplungsreaktion werden vorzugsweise jeweils 1 Äquivalent der Benzoesäure und des Anilins verwendet. Das Molverhältnis von Benzoesäure zu Anilin beträgt somit 1:1. Außerdem sind 3 Äquivalente des Alkalimetallhexamethyldisilazids bevorzugt; es können jedoch auch mehr als 3 Äquivalente des Alkalimetallhexamethyldisilazids verwendet werden. Mit anderen Worten üblicherweise werden 3 mol Alkalimetallhexamethyldisilazid pro 1 mol Benzoesäure oder Anilin verwendet. Lithiumhexamethyldisilazid ist auch als Lithiumbis(trimethylsilyl)amid bekannt, welches von Aldrich, Milwaukee, WI, USA, bezogen werden kann.

**[0015]** Die Wahl eines Alkalimetallhexamethyldisilazids als Base ist wichtig, da diese Base für eine unerwartete und überraschende Zunahme der Ausbeute der resultierenden 2-(N-Phenylamino)benzoesäure im Vergleich zu anderen Basen, bei denen es sich nicht um Alkalimetallhexamethyldisilazide handelt, sorgt. Ein ganz besonders bevorzugtes Alkalimetallhexamethyldisilazid ist Lithiumhexamethyldisilazid.

**[0016]** Die Kupplungsreaktion zwischen der Benzoesäure und dem Anilin kann in einem Eintopfverfahren oder in einem Mehrtopfverfahren durchgeführt werden. Andere Methoden und Sequenzen zur Durchführung der Kupplungsreaktion können vom Fachmann leicht ermittelt werden. Nachstehend werden drei Verfahrensweisen im einzelnen erläutert.

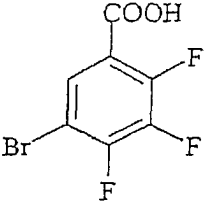
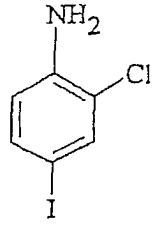
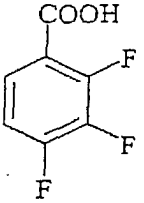
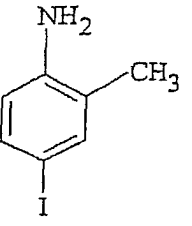
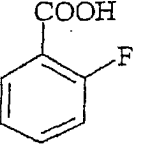
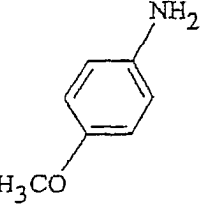
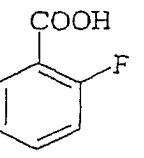
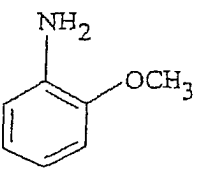
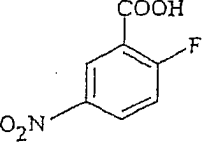
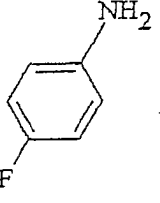
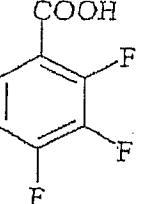
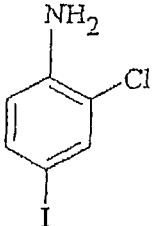
**[0017]** Bei der ersten Verfahrensweise, die als Methode A bezeichnet wird, handelt es sich um ein Zweitopfverfahren. In einem ersten Kolben wurde eine Lösung der Benzoesäure (1 Äquivalent) in Tetrahydrofuran (THF) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit LiHDMS (1 Äquivalent) versetzt. In einem zweiten Kolben wurde eine Lösung des Anilins (1 Äquivalent) in Tetrahydrofuran (THF) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit LiHDMS (2 Äquivalente) versetzt. Der Inhalt des ersten Kolbens wurde in den zweiten Kolben überführt, wonach die erhaltene Mischung über Nacht auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Das Produkt wurde dann mittels Flashchromatographie gereinigt.

**[0018]** Bei der zweiten Verfahrensweise, die als Methode B bezeichnet wird, handelt es sich um ein Eintopfverfahren. Sowohl die Benzoesäure (1 Äquivalent) als auch das Anilin (1 Äquivalent) wurde in THF gelöst. Die Lösung wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit dem LiHDMS versetzt, wonach die erhaltene Mischung über Nacht auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Das Produkt wurde dann mittels Flashchromatographie gereinigt.

**[0019]** Bei der dritten Verfahrensweise, die als Methode C bezeichnet wird, handelt es sich um ein Zweitopfverfahren. Die Methode C ist ähnlich der Methode A, außer, daß die 3 Äquivalente LiHDMS dem Anilin zugesetzt werden, gefolgt von einer Lösung der Benzoesäure in THF.

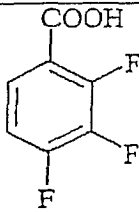
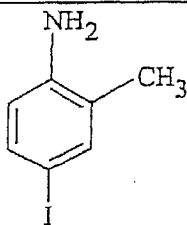
**[0020]** Die Ergebnisse der Kopplung verschiedener Benzoesäuren mit verschiedenen Anilinen sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Benzoessäure	Anilin	Base	Met- hode	Isoli- erte	Schmelz- punkt, °C
				Ausbeute	
				%	
		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
Benzoessäure	Anilin	Base	Met- hode	Isoli- erte	Schmelz- punkt, °C
				Ausbeute	
				%	
		LiHMDS	A	87	228-229

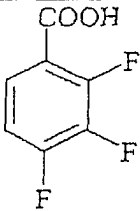
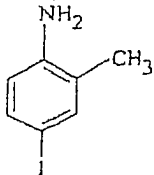
**[0021]** Alkalimetallhexamethyldisilazid-Basen ergeben im Vergleich mit anderen Basen, bei denen es sich nicht um Alkalimetallhexamethyldisilazide handelt, unerwarteterweise bessere Ausbeuten der 2-(N-Phenylamino)benzoesäure. So betragen beispielsweise die Ausbeuten bei der Umsetzung von 2,3,4-Trifluorbenzoesäure und 4-Iod-2-methylanilin bei Verwendung von LiHMDS 84% und bei Verwendung von Lithiumdiisopropylamin (LDA) lediglich 28%. Außerdem konnte mit NaH oder Triethylamin (TEA) keine Reaktion beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Benzoessäure	Anilin	Methode	Base	% Ausbeute
		A	LiHMDS	84
		A	NaHMDS	49
		A	KHMDS	77
		B	LDA	29
		B	NaH	0
		B	TEA	0

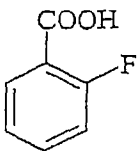
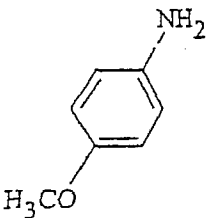
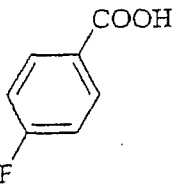
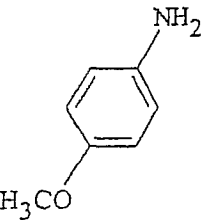
**[0022]** Des Weiteren ist die verwendete Basenmenge wichtig. Bei Verringerung der Zahl der Äquivalente von 3 auf 2 nimmt die Ausbeute der 2-(N-Phenylamino)benzoesäure ab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Verwendung von mehr als 3 Äquivalenten Base hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Ausbeute.

Tabelle 3

Fluorierte Verbindung	Anilin	Methode	Base	Äquivalente der Base	% Ausbeute
		A	LiHMDS	2	26
		A	LiHMDS	3	84
		A	LiHMDS	3.5	88
		A	LiHMDS	4	85

**[0023]** Die Stellung des Halogenatoms bezüglich der Carbonsäuregruppe der Benzoessäure ist ebenfalls wichtig. So reagieren beispielsweise nur 2-Fluorbenzoesäuren mit Anilinen zu der entsprechenden 2-(N-Phenylamino)benzoesäure. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Variation der Stellung des Halogenatoms bezüglich der Carbonsäuregruppe der Benzoessäure.

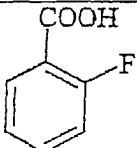
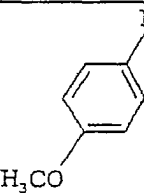
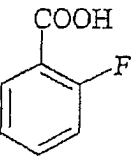
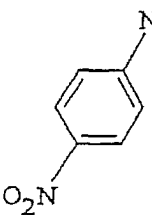
Tabelle 4

Fluorierte Verbindung	Anilin	Methode	Base	% Ausbeute
		A	LiHMDS	71
		A	LiHMDS	0

**[0024]** So lieferte die Umsetzung zwischen 2-Fluorbenzoesäure und p-Anisidin 71% des gewünschten Produkts. Im Gegensatz dazu konnte bei Einsatz von 4-Fluorbenzoesäure keine Reaktion beobachtet werden.

**[0025]** Die Ausbeute der resultierenden 2-(N-Phenylamino)benzoesäure wird auch durch die Substituenten am Anilindering beeinflusst. Zum Beispiel erhöht das Vorliegen von elektronenliefernden Gruppen, wie -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Dialkylaminen oder -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und anderen, dem Fachmann gut bekannten Gruppen, die Reaktivität des Anilins und erzielt eine höhere Ausbeute der 2-(N-Phenylamino)benzoesäure. Bei Vorliegen von elektronenziehenden Gruppen, wie Nitro, Halogen, Carbonyl (sowohl Aldehyd als auch Keton), Ester und Nitril und anderen, dem Fachmann gut bekannten Gruppen als Substituenten am Anilin wird die Reaktivität herabgesetzt und die Ausbeute der 2-(N-Phenylamino)benzoesäure verringert. Diese Befunde sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6

Fluorierte Verbindung	Anilin	Lfd. Nr.	Methode	Base	% Ausbeute
		1	A	LiHMDS	71
		2	A	LiHMDS	0

**[0026]** Des weiteren kann durch das Vorliegen von elektronenziehenden Gruppen an der Benzoesäure die Reaktivität der Benzoesäure mit dem Anilin verbessert und daher die Ausbeute der resultierenden 2-(N-Phenylamino)benzoesäure erhöht werden.

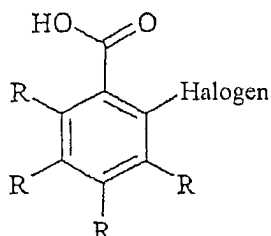
**[0027]** Die Umsetzung wird üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt

sind polare, aprotische Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran und Diethylether. Die Reaktionstemperatur wird so gewählt, daß sich die größte Ausbeute ergibt. Eine geeignete Temperatur kann vom Fachmann leicht gewählt werden. Ein bevorzugter Temperaturbereich erstreckt sich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ .

[0028] Die hier aufgeführten Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

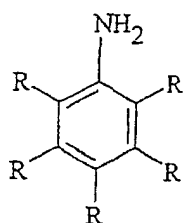
### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(N-Phenylamino)benzoesäuren, umfassend den Schritt der Umsetzung einer Benzoesäure der Formel I



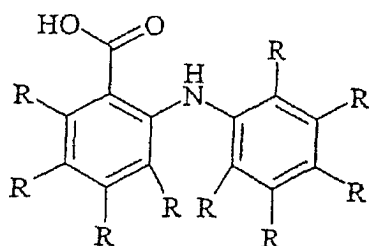
I

und eines Anilins der Formel II



II

mit einem Alkalimetallhexamethyldisilazid zu einer 2-(N-Phenylamino)benzoesäure der Formel III



III

umsetzt, wobei

jedes R jeweils unabhängig für Wasserstoff, Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , CN oder  $\text{NO}_2$  steht, mit der Maßgabe, daß R an dem Anilin nicht für  $\text{NO}_2$  steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem es sich bei dem Alkalimetallhexamethyldisilazid um Lithiumhexamethyldisilazid handelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Alkalimetallhexamethyldisilazid in einer Menge von 3 Äquivalenten oder mehr, bezogen auf die Benzoesäure, verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem es sich bei dem Halogensubstituenten in der 2-Stellung der Benzoesäure um Fluor handelt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Umsetzung bei etwa  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$  in einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem es sich bei dem polaren aprotischen Lösungsmittel um Tetrahydrofuran handelt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem es sich bei der Benzoesäure um 2,3,4-Trifluorbenzoesäure und bei dem Anilin um 2-Chlor-4-iodanilin handelt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Benzoesäure und das Anilin in einem Molverhältnis von 1:1 vorliegen.

9. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem es sich bei einem oder mehreren der Substituenten R an dem Anilin um eine elektronenliefernde Gruppe handelt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem es sich bei der elektronenliefernden Gruppe um  $-OCH_3$  handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen