



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70995

(13) C2

(51) 7 C07C227/08,229/58

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-(N-ФЕНІЛАМІНО)БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 2001096639

(22) 16.02.2000

(24) 15.11.2004

(86) PCT/US00/03982, 16.02.2000

(31) 60/130,384

(32) 21.04.1999

(33) US

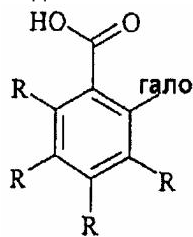
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Чен Майкл Гуай, US, Магано Хав'єр, ES

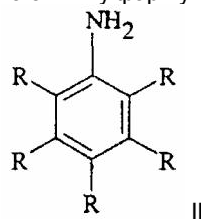
(73) ВОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ, US

(56) WO 99 01426, A, 14.01.1999

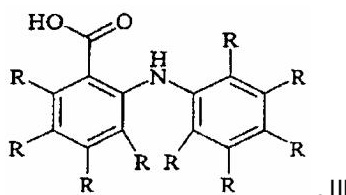
(57) 1. Спосіб одержання 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти, що включає взаємодію бензойної кислоти формули I



та аніліну формули II



з гексаметилдисилазидом лужного металу з утворенням 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти формули III

де кожен R, незалежно, - гідроген, галоген, C₁-C₆алкіл, -OC₁-C₆алкіл, CN чи NO₂.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що гексаметилдисилазидом лужного металу є гексаметилдисилазид літію.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість гексаметилдисилазиду лужного металу складає 3 еквіваленти або більше щодо бензойної кислоти.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що галогеновим замісником у позиції 2 бензойної кислоти є фтор.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що взаємодію здійснюють при температурі приблизно -78 - 25 °C у полярному апротонному розчиннику.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що полярним апротонним розчинником є тетрагідрофуран.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що бензойною кислотою є 2,3,4-трифторбензойна кислота, а аніліном є 2-хлор-4-йоданілін.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що бензойну кислоту та анілін беруть у молярному співвідношенні приблизно 1:1.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що одним чи більше замісниками R на аніліні є електронодонорні групи.

10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що електронодонорною групою є -OCH₃.

Винахід стосується способу виготовлення 2-(N-феніламіно)бензойних кислот сполученням бензойної кислоти та аніліну.

Сполука 2-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-N-циклопропілметокси-3,4-дифлуор-бензамін розро-

блена як селективний інгібітор MEK-1 для лікування проліферативних захворювань, включаючи рак, рестеноз, псоріаз та атеросклероз. Дивися, наприклад, Патентну заявку США №60/051,440, подану 1 липня 1997, чи опубліковану патентну заявку

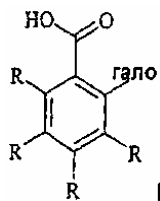
(13) C2

(11) 70995

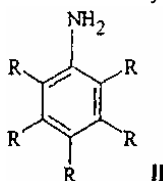
(19) UA

РСТ № WO 99/01426, опубліковану 14 січня 1999, які використано як посилання. Для виготовлення 2-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-N-циклопропілметокси-3,4-дифлуор-бензаміну, одним з необхідних інтермедіатів є 2-(N-феніламіно)бензойна кислота. Згідно з винаходом запропоновано спосіб виготовлення 2-(N-феніламіно)бензойних кислот.

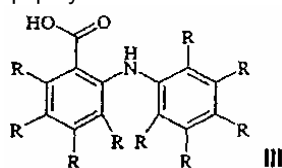
Запропонований згідно з винаходом спосіб виготовлення 2-(N-феніламіно)бензойних кислот, включає етап реакції бензойної кислоти формули I



та аніліну формули II



з гексаметилдисилазидом лужного металу з утворенням 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти формули III



де

кожний R, незалежно, - гідроген, галоген, C₁-C₆алкіл, -OC₁-C₆алкіл, CN, чи NO₂.

Згідно з кращим втіленням винаходу гексаметилдисилазидом лужного металу іє гексаметилдисилазид літію (LiHMDS). Згідно з іншим кращим втіленням винаходу, кількість гексаметилдисилазиду лужного металу складає 3 еквіваленти чи більше з огляду на бензойну кислоту.

Згідно з іншим кращим втіленням винаходу, галогеновим замісником у позиції 2 бензойної кислоти є флуор.

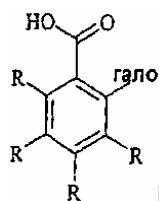
Згідно з іншим кращим втіленням винаходу реакцію здійснюють приблизно при -78°C-25°C у полярному апротонному розчиннику.

Згідно з кращим втіленням, розчинником є тетрагідрофуран. Згідно з іншим кращим втіленням винаходу, бензойною кислотою є 2,3,4-трифлуорбензойна кислота, а аніліном -2-хлор-4-йоданілін. Згідно з іншим кращим втіленням винаходу, бензойна кислота та анілін наявні у молярному співвідношенні 1:1.

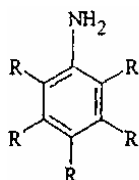
Згідно з іншим кращим втіленням винаходу, один чи більше замісників R на аніліні є електродонорними групами.

Згідно з іншим втіленням винаходу, електродонорною групою на аніліні є -OCH₃.

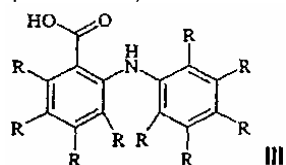
Згідно з винаходом запропоновано спосіб виготовлення 2-(N-феніламіно)бензойних кислот. Спосіб включає сполучення бензойної кислоти формули I



та аніліну формули II



використовуючи як основу гексаметилдисилазид лужного металу з утворенням 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти формули III



Цю реакцію сполучення переважно проводять з приблизно 1 еквівалентом кожного з бензойної кислоти та аніліну. Отже, молярне співвідношення бензойної кислоти та аніліну приблизно 1:1. Крім того, кращими є приблизно 3 еквіваленти гексаметилдисилазиду лужного металу; однак, можливе використання більше 3 еквівалентів гексаметилдисилазиду лужного металу. Іншими словами, звичайно використовують 3 молі гексаметилдисилазиду лужного металу на кожний моль бензойної кислоти чи аніліну. Гексаметилдисилазид літію відомий також як біс(триметилсиліл)амід літію, який можна придбати у Aldrich, Milwaukee, WI.

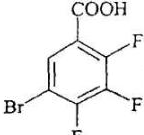
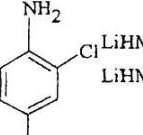
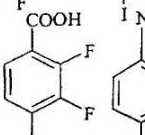
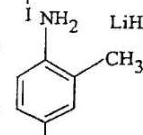
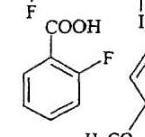
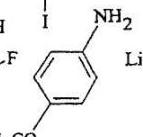
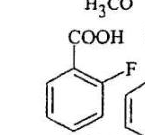
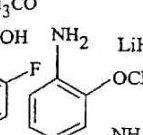
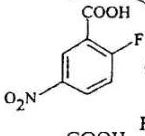
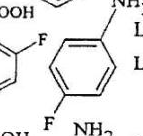
Вибір гексаметилдисилазиду лужного металу як основи важливий, оскільки ця основа призводить до неочікуваного та дивовижного зростання виходу утвореної 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти у порівнянні з іншими основами, які не є гексаметилдисилазидами лужних металів. Найкращим гексаметилдисилазидом лужного металу є гексаметилдисилазид літію.

Реакцію сполучення бензойної кислоти та аніліну можна провести способом в одній чи кількох посудинах. Інші способи та послідовності проведення реакції сполучення добре відомі фахівцям. Три способи окремо ілюстровані нижче.


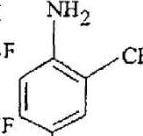
Перший, під назвою спосіб A, здійснюють у двох посудинах. У першу колбу додають LiHMDS (1 еквівалент) до розчину бензойної кислоти (1 еквівалент) у тетрагідрофурани (ТГФ) при -78°C. У другу колбу додають LiHMDS (2 еквіваленти) до розчину аніліну (1 еквівалент) у ТГФ при -78°C. Вміст першої колби переносили у другу колбу і утворену суміш залишали на ніч нагріватися до кімнатної температури. Далі продукт очищали імпульсною хроматографією. Другий спосіб, під назвою спосіб B, здійснюють у одній посудині. Бензойну кислоту (1 еквівалент) та анілін (1 еквівалент) розчиняли у ТГФ. Розчин охолоджували до -78°C та додавали LiHMDS, суміш залишали на ніч нагріватися до кімнатної температури. Далі продукт очищали імпульсною хроматографією.

Третій спосіб, під назвою спосіб С, здійснюють у двох посудинах. Спосіб С подібний способу А, за винятком того, що 3 еквіваленти LiHMDS додають до аніліну після розчину бензойної кислоти у ТГФ.

Результати сполучення різних бензойних кислот з різними анілінами показані у таблиці 1 нижче.

Бенз. кислота		Анілін	Основ.	Спос.	Вих.%	Т.пл.(°C)
			LiHMDS	A	89	>250
			LiHMDS	B	70	>250
			LiHMDS	A	84	234-235
			LiHMDS	B	78	233-234
			LiHMDS	A	71	170-172
			LiHMDS	A	47	
			LiHMDS	A	94	234-235
			LiHMDS	B	58	235-236
			LiHMDS	A	87	228-229
			LiHMDS	A	87	228-229

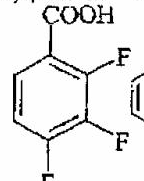
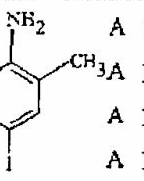
Гексаметилдисилазид лужного металу як основа дає неочікувано чудовий вихід 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти у порівнянні з іншими основами, що не є гексаметилдисилазидом лужного металу. Наприклад, у реакції між 2,3,4-трифлуорбензойною кислотою та 4-йод-2-метиланіліном, вихід був 84% при використанні LiHMDS та тільки 28% при використанні діізопропіламіну літію (LDA). Більш того, при використанні NaN чи триетиламіну (TEA) реакції не спостерігали. Результати цих порівнянь показані у таблиці 2 нижче.

Бензойна кислота	Анілін	Спосіб	Основа	%виходу
		A	LiHMDS	84
		A	NaHMDS	49
		A	KHMDS	77
		B	LDA	29
		B	NaNH	0
		B	TEA	0

Крім того, важлива кількість використаної основи. Зменшення числа еквівалентів з 3 до 2 зме-

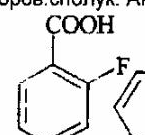
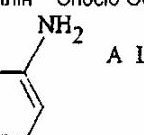
ншує вихід 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти. Результати показано у таблиці 3. Використання більше 3 еквівалентів основи не впливає помітно на вихід.

Таблиця 3

Флуоров.спол	Анілін	Спосіб	Основа	Екв.основ	вихід %
		A	LiHMDS	2	26
		A	LiHMDS	3	84
		A	LiHMDS	3.5	88
		A	LiHMDS	4	85

Позиція атома галогену відносно карбоксигрупи на бензойній кислоті також є важливим. Наприклад, тільки 2-флуорбензойна кислота реагує з аніліном, утворюючи прийнятну 2-(N-феніламіно)бензойну кислоту. Таблиця 4 показує результати зміни позиції атома галогену відносно карбоксигрупи на бензойній кислоті.

Таблиця 4

Флуоров.сполук.	Анілін	Спосіб	Основа	Вихід %
		A	LiHMDS	71
		A	LiHMDS	0

Отже, реакція між 2-флуорбензойною кислотою та п-анізином дає вихід потрібного продукту 71%. На відміну, при використанні 4-флуорбензойної кислоти не спостерігали реакції.

Замісники на аніліновому кільці також впливають на вихід утворюваної 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти. Наприклад, наявність електронодонорних груп, як-то -OC₁-C₆алкілу, галогену, C₁-C₆алкілу, діалкіламіногруп, чи -SC₁-C₆алкілу, та інших добре відомих факторів, посилює реакційноздатність аніліну та підвищує вихід 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти. Якщо замісниками на аніліні є електроноакцепторні групи, як-то нітрогрупа, галоген, карбонільна (альдегідна та кетонна), естерна та нітрильна та добре відомі фактори, реакційноздатність та вихід 2-(N-феніламіно)бензойної кислоти зменшуються. Це зведено у таблиці 6.

7		Таблиця 6		
Флуоров. сполук.	Анілін	Спосіб	Основа	Вихід %
		1	A LiHMDS	71
		2	A LiHMDS	0

На додаток, наявність електроноакцепторних

70995

8

груп на бензойній кислоті може посилювати реакційноздатність бензойної кислоти стосовно аніліну, а тому збільшувати вихід утворюваної 2-(N-феніламіно) бензойної кислоти.

Реакцію звичайно проводять у розчиннику. Найкращими розчинниками є полярні апротонні розчинники, як-то тетрагідрофуран та діетиловий естер. Температуру реакції вибирають з огляду на найвищий вихід. Придатну температуру легко вибере фахівець. Придатні температурні межі - -78°C-25°C.

Представлені приклади ілюструють винахід без його обмеження.