



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **99-00839**

(22) Data de depozit: **08.01.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.10.2005** BOPI nr. 10/2005

(30) Prioritate:
24.01.1997 GB 9701453.4

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **DK 98/00008 08.01.1998**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 98/32730 30.07.1998**

(73) Titular:
• LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS
LTD. A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB),
INDUSTRI-PARKEN 55, DK-2750,
BALLERUP, DK

(72) Inventatori:

• OTTOSEN ERIK RYTTER, LOTUSVEJ 6,
OLSTYKKE, DK;
• SCHNEUR RACHLIN, KASTAINELUNDEN
6, MELBY, DK

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A., STR. ERMIL
PANGRATTI NR. 35, SECTOR 1,
BUCUREȘTI

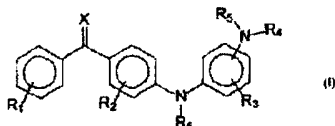
(56) Documente din stadiul tehnicii:

GB 153 5401; DE 3739402

(54) AMINO BENZOFENONE CA INHIBITORI DE INTERLEUKINĂ ȘI TNF

(57) Rezumat:

Compușii prezentei invenții sunt reprezentați prin formula generală (I),



în care R₁ și R₂ reprezintă, fiecare, unul sau mai mulți substituenți identici sau diferiți, aleși din grupul constând din hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluorometil, amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino sau alcocarbonil, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5, cian, carboxi, carbamoil, fenil sau nitro; R₃ reprezintă hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluorometil,

amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino sau alcocarbonil, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5, fenil, cian, carboxi sau carbamoil; R₄, R₅ și R₆ reprezintă, fiecare, hidrogen, trifluorometil, alchil, carbamoil, alcocarbonil sau alchiloxo, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5; X reprezintă oxigen, N-OH, N-O-alchil, dialcoxi, dialcoxi ciclic, dialchiltio sau dialchiltio ciclic, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5. Prezenții compuși sunt utili în practica umană și veterinară, ca agenți terapeutici sistemici și tolici, pentru tratamentul și profilaxia astmului, alergiei, artritei reumatoide, spondiloartritei, gutei, aterosclerozei, bolii de inflamare cronică a intestinelor, tulburărilor proliferative și inflamatorii ale pielii, ca psoriazisul și dermatita atopică.

Revendicări: 7

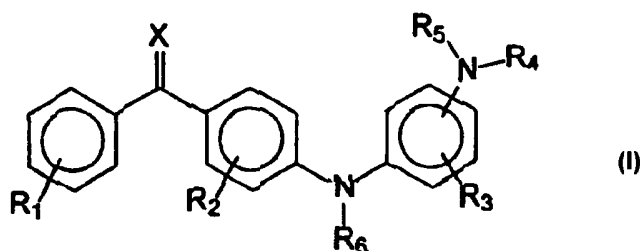


RO 120195 B1

Această invenție se referă la o clasă până acum necunoscută de compuși, care prezintă efecte antiinflamatoare, la preparate farmaceutice conținând acești compuși, la dozajele unitare ale unor astfel de preparate și la utilizarea lor în tratamentul și profilaxia astmului, alergiei, artritei reumatoide, spondiloartritei, gutei, aterosclerozei, bolii de inflamare cronică a abdomenului, tulburări ale pielii proliferative și inflamatorii, ca psoriazisul și dermatita atopică.

Anterior, au fost descrise o serie de aminobenzofenone (de exemplu, 4-(2-amino-4-nitrofenilamino)benzofenone) (Hussein, F.A. et al, *Iraqi J. Sci.*, **22**, 54-66 (1981)). Totuși, nu există o descriere a utilizării lor.

Compușii prezentei invenții sunt reprezentați prin formula generală I:



În care R_1 și R_2 reprezintă fiecare unul sau mai mulți substituenți similari sau diferiți, aleși din grupul alcătuit din hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluorometil, amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino și alcoxycarbonil, cu 1 până la 5 atomi de C, cian, carboxi, carbamoil, fenil sau nitro; R_3 reprezintă hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluorometil, amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino sau alcoxycarbonil, cu 1 până la 5 atomi de C, fenil, cian, carboxi sau carbamoil; R_4 , R_5 și R_6 reprezintă fiecare hidrogen, trifluorometil, alchil, carbamoil, alcoxycarbonil sau alchiloxi, cu 1 până la 5 atomi de C; X reprezintă oxigen, N-OH, N-O-alchil, dialcoxi, dialcoxi ciclic, dialchiltio sau dialchiltio ciclic, cu 1 până la 5 atomi de C.

Compușii pot fi utilizați sub forma sărurilor lor, care sunt formate cu acizi anorganici sau organici acceptabili din punct de vedere farmaceutic, ca acid clorhidric, acid bromhidric și acid iodhidric, acid fosforic, acid sulfuric, acid azotic, acid *p*-toluensulfonic, acid metan-sulfonic, acid formic, acid acetic, acid propionic, acid citric, acid tartric, acid succinic, acid benzoic, acid maleic, aceste exemple fiind considerate ca nelimitative pentru invenție.

În mod surprinzător, s-a găsit că noi aminobenzofenone conform formulei generale I sunt inhibitori puternici ai secreției interleukinei 1β (IL- 1β) și factorului α de necroză a tumorilor (TNF- α) *in vitro*, făcându-le potențial utile pentru tratamentul bolilor inflamatorii, în care producția de citokine este implicată în patogeneză, de exemplu, astmul, artrita reumatoidă, psoriazis, dermatita atopică. Pentru a studia efectul compusului prezentei invenții *in vitro*, inhibarea secreției IL- 1β și TNF- α a fost măsurată, utilizând următorul procedeu: producția de citokină a fost măsurată în mediu de celule mononucleare sanguine periferice, stimulate cu lipopolizaharide (LPS). Celulele mononucleare au fost izolate din sângele periferic uman prin fracționare Lymphoprep7 (Nycomed, Norvegia) și suspendate în RPMI 1640 (mediu de creștere) cu ser fetal de vițel (FCS 2%), la o concentrație de 5×10^5 celule/ml. Celulele au fost incubate în plăci de cultură tisulară cu 24 de locuri, în porțiuni de 1 ml. Compușii test au fost dizolvați în dimetilsulfoxid (DMSO, 10 mM) și au fost dizolvați cu mediul. Compușii au fost adăugați celulelor timp de 30 min, apoi li s-a adăugat LPS (1 μ g/ml concentrație finală). Plăcile au fost incubate timp de 18 h și concentrația de IL- 1β și TNF- α în mediu a fost determinată prin teste cu imunoabsorbanți care leagă enzime.

RO 120195 B1

Au fost calculate concentrațiile medii de inhibare (IC_{50}) ale compușilor. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1. Compușii prezentei invenții prezintă de asemenea activități similare, în ceea ce privește capacitatea lor de a inhiba secreția de superoxid PMN (polimorfonuclear), care este de asemenea un indiciu pentru medicamente antiinflamatorii potențial utile. Compușii au fost testați, utilizând următoarea metodă: granulocite polimorfonucleare umane (PMN) au fost izolate din sângele uman prin sedimentare cu dextran, fracționare Lymphoprep7 și lizare hipotonică a eritrocitelor contaminate. Generarea anionului superoxid a fost măsurată ca reducerea fericitocromului C, care poate fi inhibată de superoxid dismutază (Madhu, S.B. et al., *Inflammation*, 16, 241 (1992)). Celulele au fost suspendate în soluția salină tamponată a lui Hank și incubată timp de 10 min, la 37°C, cu compuși test. Celulele au fost amorsate prin adăugarea de TNF- α (3 ng/ml concentrație finală), timp de 10 min și apoi s-au adăugat pentru 3 min, feritocrom C (concentrație finală 750 μ g/ml), albumină din ser bovin (BSA, concentrație finală 1 mg/ml) și formil-metionil-leucil-fenilalanină (fMLP, concentrație finală 10^{-7} M). Celulele au fost răcite pe gheață și apoi au fost centrifugate. Densitățile optice în supernatantului liber de celule au fost măsurate într-un spectrofotometru. S-a calculat concentrația inhibitoare medie (IC_{50}) a compușilor. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Inhibarea citokinelor și a producției de PMN-superoxid in vitro, de către compușii următoarelor exemple ale prezentei invenții

Compusul din	Concentrația medie de inhibare (IC_{50} , nM) a IL-1 β TNF- α PMN-superoxid		
exemplul 1	250	790	160
exemplul 13	160	200	40
exemplul 32	100	130	>10000
exemplul 56	13	7,1	5,0
exemplul 73	32	5,0	5,0

Aceste rezultate arată că acești compuși ai prezentei invenții sunt capabili să inhibe producerea de IL-1 β , TNF- α și PMN-superoxid, făcându-i potențial utili pentru tratamentul bolilor inflamatorii.

Pentru a studia compușii prezentei invenții *in vivo*, s-a utilizat modelul inflamației cronice a pielii șobolanilor, indusă de 12-O-tetradecanoilforbitol-13-acetat (TPA) (De Young, L.M. et al., *Agents Actions*, 26, 335-341 (1989); Carlson, R.P. et al, *Agents Actions*, 17, 197-204 (1985); Alford, J.G. et al, *Agents Actions*, 37, (1992); Stanley, P.L. et al, *Skin Pharmacol*, 4, 262-271 (1991). Compușii au fost testați, utilizând următoarea metodă: în grupuri de șase șoareci femele, cântărind 18...25 g, a fost indusă inflamația pielii urechii prin multiple aplicații topice de TPA, în zile alternative, într-o perioadă de 10 zile. Inflamația rezultată a fost tratată topic cu compușii în acetonă (20 μ l/ureche), de două ori pe zi, în zilele 8, 9 și 10, și o dată în ziua 11. Grosimea mărită a urechii (ET, grosimea urechii drepte minus grosimea urechii stângi) a fost determinată la aproximativ 6 h după tratament, șoarecii au fost sacrificați și s-a determinat activitatea mieloperoxidazei (MPO) în biopsia urechii. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

Efectul în modelul inflamației cronice a pielii șobolanilor indusă de TPA, al compușilor următoarelor exemple ale prezentei invenții

Compusul din	Doză (mg/ureche)	% inhibare a ET	% inhibare MPO
exemplul 1	0,1	50	65
exemplul 2	0,1	40	76
exemplul 27	100	44	48
hidrocortizon	0,1 ^a	58	69
	0,03	36	51

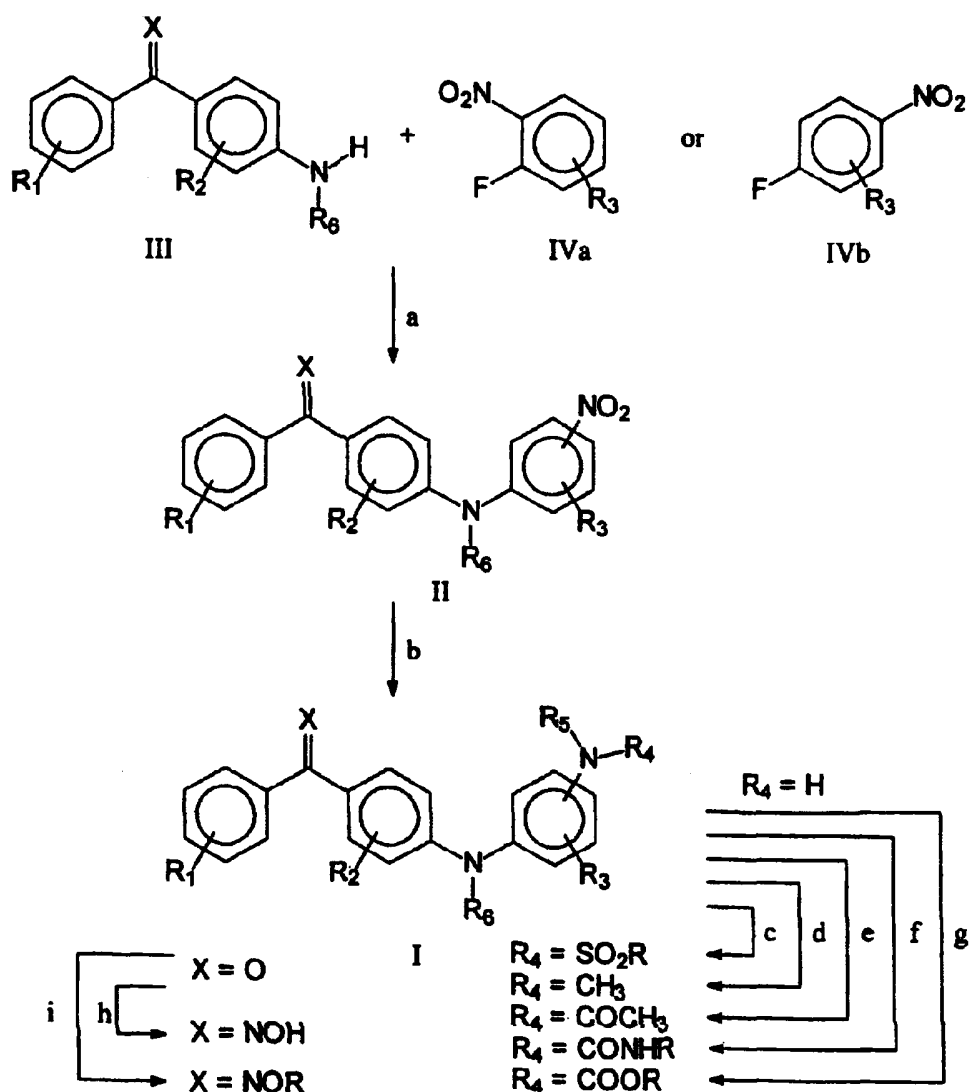
^a) Reducere a greutatei splinei și timusului.

Aceste rezultate arată că acești compuși ai prezentei invenții au aceeași potență comparativ cu compuși de referință cunoscuți, de exemplu, hidrocortizonul cu efectele sale secundare cunoscute, în timp ce compușii prezentei invenții sunt bine tolerați și nu sunt toxici. Unii membri ai prezentei clase de compuși prezintă o absorbție foarte scăzută, aceasta făcându-i utili, în mod special, în tratamentul diferitelor boli dermatologice. În general, ele pot fi administrate oral, intravenos, interperitoneal, intranazal, topic sau transdermic.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la procedee pentru prepararea compușilor doriți, cu formula generală I. Compușii cu formula I pot fi preparați, în mod convenabil, prin procedee standard detaliate în domeniu. Căile sunt arătate în următoarea schemă de reacție.

Note la schema 1.

- a) Terț-butoxid de potasiu/dimetilsulfoxid/20°C/24...60 h;
- b) Hidrat de hidrazină/10% Pd/C/etanol/20°C/24 h sau clorură stanoasă dihidrat/etanol/70°C/1...4 h;
- c) Clorură de alchil- sau aril-sulfonil/piridină/20°C/60...120 min;
- d) Halogenură de alchil/carbonat de potasiu/N,N-dimetilformamidă/20°C/96 h;
- e) Anhidridă acetică/20°C/3 h;
- f) Alchil- sau aril-izocianină/toluen/100°C/20 h;
- g) Alchil- sau aril-cloroformiat/carbonat de potasiu/N,N-dimetilformamidă/20°C/96 h;
- h) Clorhidrat de hidroxilamină/etanol/acetat de sodiu/reflux/20°C/30 h;
- i) Clorhidrat de O-metilhidroxilamină/etanol/acetat de sodiu/reflux/20°C/25 h.



Se intenționează ca prezenții compuși să fie utilizați în compoziții farmaceutice care sunt utile în bolile menționate mai sus. Cantitatea necesară dintr-un compus cu formula I (denumit în continuare ingredient activ), pentru un efect terapeutic, va varia desigur atât cu tipul de compus, cât și cu calea de administrare și mamiferul tratat. O doză adecvată dintr-un compus cu formula I, pentru tratamentul sistemic, este 0,1 până la 200 mg/kg greutate corp, doza preferată fiind între 0,2 până la 50 mg/kg greutate corp mamifer, administrată o dată sau de mai multe ori zilnic. Deși este posibilă administrarea unui ingredient activ ca atare, ca substanță chimică, este preferabilă prezentarea ca formulă farmaceutică. În mod adecvat, ingredientul activ constituie între 0,1 și 100% în greutate din formulare. În mod adecvat, dozele unitare ale unei formulări conțin între 0,07 mg și 1 g din ingredientul activ. Pentru administrarea topică, ingredientul activ conține, preferabil, între 1 și 20% în greutate din formulare, dar poate conține până la 50% gr/gr. Formulările adecvate pentru administrarea nazală și bucală pot conține 0,1 până la 20% gr/gr, de exemplu, aproximativ 2% gr/gr, din ingredientul activ. Prin termenul "doză unitară", se înțelege o doză unitară, adică o singură doză, care poate fi administrată unui pacient și care poate fi cu ușurință manipulată și împachetată, rămânând ca o doză unitară fizic și chimic stabilă, conținând fie materialul activ sau un amestec al acestuia cu diluanți sau purtători farmaceutici, solizi sau lichizi.

RO 120195 B1

1 Formulările prezentei invenții atât cele pentru uz medical veterinar, cât și uman
2 constau dintr-un ingredient activ în asociație cu un purtător acceptabil din punct de vedere
3 farmaceutic și opțional alți ingrediente terapeutici. Purtătorul (ii) trebuie să fie "acceptabil", în
4 sensul că trebuie să fie compatibil cu ceilalți ingrediente ai formulărilor și că nu dăuneze
5 pacientului. Formulările le includ pe cele într-o formă adecvată pentru administrarea orală,
6 oftalmică, rectală, parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară și intravenoasă)
7 transdermică, intraarticulară, topică, nazală sau bucală. Formulările pot fi în mod adecvat
8 prezentate sub formă de dozaj unitar și pot fi preparate prin oricare din metodele bine-
9 cunoscute în domeniul farmaciei. Toate metodele includ etapa asocierii ingredientului activ
10 cu purtătorul, care constă din unul sau mai mulți ingrediente auxiliari. În general, formulările
11 sunt preparate prin amestecarea uniformă și intimă a ingredientului activ cu un purtător lichid
12 sau un purtător solid fin divizat sau ambele, și apoi, dacă este necesar, formarea produsului
13 în formularea dorită. Formulările prezentei invenții, adecvate pentru administrarea orală, pot
14 fi sub forma unor unități, ca capsule, pliculețe, tablete sau pastile de supt, fiecare conținând
15 o cantitate predeterminată din ingredientul activ; sub formă de pudră sau granule; sub forma
16 unei soluții sau a unei suspensii într-un lichid apos sau non-apos; sau sub forma unei emulsii
17 ulei-în-apă sau apă-în-ulei. Ingredientul activ poate de asemenea fi administrat sub forma
18 unui bolus, 'electuary' sau pastă. Formulările pentru administrarea rectală pot fi sub formă
19 de supozitoare încorporând ingredientul activ și un purtător ca unt de cacao, sau sub formă
20 de clismă. Formulările adecvate pentru administrarea parenterală conțin, în mod adecvat,
21 un preparat steril uleios sau apos al ingredientului activ, care este de preferință izotonic cu
22 sângele pacientului. Formulările adecvate pentru administrarea intraarticulară pot fi sub
23 forma unui preparat apos steril al ingredientului activ, care poate fi sub formă microcristalină,
24 de exemplu, sub forma unei suspensii apoase microcristaline. Formulările lipozomice sau
25 sistemele polimerice biodegradabile pot fi de asemenea utilizate, pentru a prezenta ingre-
26 dientul activ atât pentru loțiuni, geluri, creme, emulsii ulei-în-apă sau apă-în-ulei, ca creme,
27 unguente sau paste; sau soluții sau suspensii ca picături. Formulările adecvate pentru
28 administrarea la nas sau în cavitatea bucală includ pudre, formulări autopulverizante și
29 spray, ca aerosol și atomizoare. În afara ingredientelor mai sus-menționați, formulările pre-
30 zentei invenții pot include unul sau mai mulți ingrediente suplimentari. Compozițiile mai pot
31 conține alți compuși terapeutic activi, aplicați în general în tratamentul stărilor patologice mai
32 sus-menționate, de exemplu, glucocorticoide, vitamina D, antihistaminice, antagoniști ai
33 factorului de activare platelet (PAF), agenți anticolinergici, metilxantine, agenți β-adrenergici,
34 salicilați, indometacin, flufenamat, naproxen, timegadin, săruri de aur, penicilamine, agenți
35 de reducere a colesterolului din săruri, retinoide, săruri de zinc și salicilazosulfapiridină
(Salazopyrin).

37 Invenția va fi descrisă în următoarele metode generale, preparări și exemple
nelimitative.

39 Metode generale, preparări și exemple.

41 Compușii exemplificați sunt listați în tabelul 3, în timp ce compușii cu formula
generală II sunt listați în tabelul 4.

43 Toate punctele de topire sunt necorectate. Pentru spectrele de rezonanță magnetică
nucleară ^1H și ^{13}C -RMN (300 MHz), deplasările chimice (δ) sunt date, dacă nu se specifică
45 altceva, pentru soluții de deuterocloroform sau hexadeuterodimetilsulfoxid relativ la tetra-
metilsilan intern (δ 0,00) sau cloroform (^1H RMN δ 7,25; ^{13}C RMN δ 76,81). Valoarea pentru
un multiplet (m), fie definit (doublet (d), triplet (t), cuartet (q)) sau nu este dat un interval
47 (s singlet; b larg).

Cromatografia a fost realizată pe silicagel.

RO 120195 B1

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Tabelul 3	
								R ₅	R ₆
101	1	I	O	H	H	H	H	H	H
102	2	I	O	H	H	H	H	H	H
103	3	I	O	H	H	4-Me	H	H	H
104	4	I	O	H	H	4-CF ₃	H	H	H
105	5	I	O	H	H	4-COOH	H	H	H
106	6	I	O	H	H	2-CN	H	H	H
107	7	I	O	H	H	2-COOH	H	H	H
108	8	I	O	H	H	2-Me	H	H	H
109	9	I	O	2-F	H	H	H	H	H
110	10	I	O	4-F	H	H	H	H	H
111	11	I	O	4-t-Bu	H	H	H	H	H
112	12	I	O	3-F	H	H	H	H	H
113	13	I	O	2-Cl	H	H	H	H	H
114	14	I	O	3-Cl	H	H	H	H	H

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
115	15	I	2	O	2-OMe	H	H	H	H	H
116	16	I	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H	H	H
117	17	I	2	O	4-Cl	H	H	H	H	H
118	18	I	2	O	3-Me	H	H	H	H	H
119	19	I	4	O	H	3-NH ₂	H	H	H	H
120	20	I	2	O	4-n-pentil	H	H	H	H	H
121	21	I	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H	H	H
122	22	I	2	O	4-CF ₃	H	H	H	H	H
123	23	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Et	H	H
124	24	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph	H	H
125	25	I	4	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
126	26	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
127	27	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph-4-Me	H	H

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
128	28	I	2	O	H	H	H	CONHPh	H	H	1
129	29	I	2	O	H	H	H	Ac	H	H	3
130	30	I	2	N-OH	H	H	H	H	H	H	5
131	31	I	2	N-OMe	H	H	H	H	H	H	7
132	32	I	2	O	H	H	H	COOEt	H	H	9
133	33	I	2	O	H	H	H	CH ₂ COOEt	H	H	11
134	34	I	2	O	H	H	H	Me	H	H	13
135	35	I	2	O	H	H	H	Me	Me	H	15
136	36	I	2	O	3,4,5-tri-OMe	H	H	H	H	H	17
137	37	I	2	O	H	H	H	H	H	Me	19
138	38	I	2	O	2-Me	H	H	H	H	H	21
139	39	I	2	O	3,4 (OCH ₂) ₂	H	H	H	H	H	23
140	40	I	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H	H	H	

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
141	41	I	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H	H	H
142	42	I	2	O	4-(1-metil-butiloxi)	H	H	H	H	H
143	43	I	2	O	3-CF ₃	H	H	H	H	H
144	44	I	2	O	2,3-di-OMe	H	H	H	H	H
145	45	I	2	O	3-n-BuO	H	H	H	H	H
146	46	I	2	O	4-OEt	H	H	H	H	H
147	47	I	2	O	3,5-di-Cl	H	H	H	H	H
148	48	I	2	O	4-OCH ₂ Ph	H	H	H	H	H
149	49	I	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H	H	H
150	50	I	4	O	H	H	2-Cl	H	H	H
151	51	I	2	O	4-OMe	H	H	H	H	H
152	52	I	2	O	H	2-Cl	H	H	H	H
153	53	I	2	O	H	3-Me	H	H	H	H

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
154	54	I	2	O	3-Ph	H	H	H	H	H	1
155	55	I	2	O	2-Ph	H	H	H	H	H	3
156	56	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	H	H	H	5
157	57	I	2	O	4-Ph	H	H	H	H	H	7
158	58	I	2	O	H	H	5-OH	H	H	H	9
159	59	I	2	O	2-OH	H	H	H	H	H	11
160	60	I	4	O	2-Me	H	H	H	H	H	13
161	61	I	2	O	3-CN	H	H	H	H	H	15
162	62	I	2	O	2-CH ₂ OPh	H	H	H	H	H	17
163	63	I	2	O	2-Br	H	H	H	H	H	19
164	64	I	2	O	2,3,5,6-tetra-Me	H	H	H	H	H	21
165	65	I	2	O	2-Et	H	H	H	H	H	23
166	66	I	3	O	H	H	H	H	H	H	

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
167	67	I	4	O	2-OH	H	H	H	H	H
168	68	I	2	O	2-Me	3-Me	H	H	H	H
169	69	I	2	O	2-Me	3-OMe	H	H	H	H
170	70	I	2	O	2-Me	2-OMe	H	H	H	H
171	71	I	2	O	2-t-BuO	H	H	H	H	H
172	72	I	2	O	2-CF ₃	2-Cl	H	H	H	H
173	73	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	COOEt	H	H
174	74	I	2	O	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H	H	H
175	75	I	4	O	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
176	76	I	2	O	2-O-allyl	H	H	H	H	H
177	77	I	2	O	2-Me	2-Cl	4-Me	H	H	H
178	78	I	2	O	2-OMe	2-Cl	H	H	H	H
179	79	I	2	O	2-OH, 3-allyl	H	H	H	H	H

RO 120195 B1

Tabelul 3 (continuare)

Comp. Nr.	Exemplul Nr.	Formula generală	Poziția NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
180	80	I	2	O	2,4,5- <i>tri</i> -F	2-Cl	H	H	H	H	1
181	81	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	COCF ₃	H	H	3
182	82	I	2	O	2,6- <i>di</i> -Me	2-Cl	H	H	H	H	5
183	83	I	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H	H	H	7
184	84	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	CONMe ₂	H	H	9
185	85	I	2	O	H	H	H	n-butil	H	H	11
186	86	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	COCF ₃	13
187	87	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	H	15
188	88	I	2	O	H	H	H	CONHpropil	H	H	17
189	89	I	2	O	H	H	H	COH	H	H	19

RO 120195 B1

Tabelul 4

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

Comp. Nr.	Prep. Nr.	Formula generală	Poziția NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
201	1	II	2	O	H	H	H	H
202	2	II	4	O	H	H	H	H
203	3	II	2	O	H	H	4-Me	H
204	4	II	2	O	H	H	4-CF ₃	H
205	5	II	2	O	H	H	4-COOH	H
206	6	II	4	O	H	H	2-CN	H
207	7	II	4	O	H	H	2-COOH	H
208	8	II	4	O	H	H	2-Me	H
209	9	II	2	O	2-F	H	H	H
210	10	II	2	O	4-F	H	H	H
211	11	II	2	O	4-t-Bu	H	H	H
212	12	II	2	O	3-F	H	H	H
213	13	II	2	O	2-Cl	H	H	H
214	14	II	2	O	3-Cl	H	H	H

RO 120195 B1

Tabelul 4 (continuare)

Comp. Nr.	Prep. Nr.	Formula generală	Poziția NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	
215	15	II	2	O	2-OMe	H	H	H	1
216	16	II	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H	3
217	17	II	2	O	4-Cl	H	H	H	5
218	18	II	2	O	3-Me	H	H	H	7
219	19	II	4	O	H	3-NO ₂	H	H	9
220	20	II	2	O	4-n-pentil	H	H	H	11
221	21	II	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H	13
222	22	II	2	O	4-CF ₃	H	H	H	15
223	23	II	2	O	3,4,5-tri-OMe	H	H	H	17
224	24	II	2	O	H	H	H	Me	19
225	25	II	2	O	2-Me	H	H	H	21
226	26	II	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H	23
227	27	II	2	O	3,4-(OCH ₂) ₂	H	H	H	25

RO 120195 B1

Tabelul 4 (continuare)

1

Comp. Nr.	Prep. Nr.	Formula generală	Poziția NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
228	28	II	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H
229	29	II	2	O	4-(1-metil-butiloxi)	H	H	H
230	30	II	2	O	2,3-di-OMe	H	H	H
231	31	II	2	O	3-n-BuO	H	H	H
232	32	II	2	O	3-CF ₃	H	H	H
233	33	II	2	O	3,5-di-Cl	H	H	H
234	34	II	2	O	4-OCH ₂ Ph	H	H	H
235	35	II	2	O	4-OEt	H	H	H
236	36	II	4	O	H	H	2-Cl	H
237	37	II	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H
238	38	II	2	O	H	2-Cl	H	H
239	39	II	2	O	4-OMe	H	H	H
240	40	II	2	O	H	3-Me	H	H
241	41	II	2	O	2-Ph	H	H	H

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

RO 120195 B1

Tabelul 4 (continuare)

Comp. Nr.	Prep. Nr.	Formula generală	NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	
242	42	II	2	O	3-Ph	H	H	H	1
243	43	II	2	O	2-Me	2-Cl	H	H	3
244	44	II	2	O	3-CN	H	H	H	5
245	45	II	2	O	4-Ph	H	H	H	7
246	46	II	4	O	2-Me	H	H	H	9
247	47	II	2	O	2-OH	H	H	H	11
248	48	II	2	O	2-Et	H	H	H	13
249	49	II	2	O	2-CH ₂ OPh	H	H	H	15
250	50	II	2	O	2-Br	H	H	H	17
251	51	II	2	O	2,3,5,6-tetra-Me	H	H	H	19
252	52	II	2	O	2-Me	3-OMe	H	H	21
253	53	II	2	O	2-Me	3-Me	H	H	23
254	54	II	2	O	2-O-alil	H	H	H	25
255	55	II	2	O	2-Me	2-OMe	H	H	

RO 120195 B1

Tabelul 4 (continuare)

	Comp. Nr.	Prep. Nr.	Formula generală	Poziția NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
1									
3									
5									
7									
9									
11									
13									
15									
17									
19									
21									
	256	56	II	2	O	2-t-BuO	H	H	H
	257	57	II	2	O	2-CF ₃	2-Cl	H	H
	258	58	II	2	O	3-aliil, 2-OH	H	H	H
	259	59	II	2	O	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H
	260	60	II	2	O	2-Me	2-Cl	4-Me	H
	261	61	II	4	O	2-Me	2-Cl	H	H
	262	62	II	2	O	2-OMe	2-Cl	H	H
	263	63	II	2	O	2,4,5-tri-F	2-Cl	H	H
	264	64	II	2	O	2,6-di-Me	2-Cl	H	H
	265	65	II	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H
	266	66	II	2	O	H	H	5-OH	H

RO 120195 B1

<i>Procedeul general 1: cuplarea compușilor cu formula generală III cu compuși cu formula generală IVa sau IVb, la compuși cu formula generală II.</i>	1
Unei soluții a unui compus cu formula generală III (50 mmol) și a unui compus cu formula generală IVa sau IVb (50 mmol) în DMSO (250 ml), i s-a adăugat <i>terț</i> -butoxid de potasiu (125 g, 110 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 h, diluat cu apă (2,5 l) și acidifiat sub agitare energetică la pH=5...6, prin adăugarea de acid acetic (100 ml, 3M). Amestecul de reacție a fost răcit și agitat timp de 12 h, filtrat și spălat cu apă. Precipitatul a fost uscat și purificat prin recristalizare dintr-un solvent adecvat, pentru a da un compus cu formula generală II.	3 5 7 9
<i>Procedeul general 2: cuplarea compușilor cu formula generală III cu compuși cu formula generală IVa sau IVb, la compuși cu formula generală II.</i>	11
Unei soluții a unui compus cu formula generală III (10 mmol) și a unui compus cu formula generală IVa sau IVb (10 mmol) în DMSO (25 ml), i s-a adăugat <i>terț</i> -butoxid de potasiu (2,36 g, 21 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 40 h, diluat cu apă (300 ml) și extras cu acetat de etil (3 x 100 ml). Faza organică a fost uscată (MgSO ₄), filtrată și evaporată, pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat, în continuare, fie prin cristalizare sau prin cromatografie flash, pentru a rezulta compusul din titlu.	13 15 17
<i>Procedeul general 3: reducerea compușilor cu formula generală II, la compușii corespunzători cu formula generală I, prin tratarea cu hidrat de hidrazină.</i>	19
Unei suspensii a unui compus cu formula generală II (30 mmol) în etanol (300 ml), i s-a adăugat, sub argon, hidrat de hidrazină (99%, 3,0 ml, 60 mmol) și 10% paladiu pe cărbune (3,0 g). Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celită 7 și tratat cu apă (1,0 l). Precipitatul care se formează, a fost filtrat, spălat cu apă. Precipitatul a fost uscat și purificat prin recristalizare dintr-un solvent adecvat, pentru a da un compus cu formula generală I.	21 23 25
<i>Procedeul general 4: reducerea compușilor cu formula generală II, la compușii corespunzători cu formula generală I, prin tratarea cu hidrat de hidrazină.</i>	27
Un amestec al unui compus cu formula generală II (5 mmol) și clorură stanoasă dihidrat (5,64 g, 25 mmol) în etanol absolut (50 ml) a fost încălzit la 70°C, sub argon. După o oră, materia primă a dispărut și soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și apoi a fost turnată peste gheață. pH-ul a fost făcut ușor alcalin, prin adăugarea unei soluții saturate de bicarbonat de sodiu (50 ml) înainte de extracția cu acetat de etil (3 x 100 ml). Faza organică a fost uscată (MgSO ₄), filtrată și evaporată, pentru a rezulta produsul brut. Produsul brut a fost în continuare purificat, fie prin cristalizare sau prin cromatografie flash, pentru a da compusul din titlu.	29 31 33 35
<i>Procedeul general 5: sulfonarea compușilor cu formula generală I (exemplificați prin compusul 101), la compușii corespunzători cu formula generală I (exemplificați prin compusul 123), prin tratarea cu diferite cloruri de alchil sau aril sulfonil.</i>	37
Unei soluții reci (gheață/apă) de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (0,58 g, 2 mmol) în piridină (10 ml), i s-a adăugat clorură de etansulfonil (0,25 ml, 2,7 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei. După agitare timp de 75 min, amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă și dietileter, pentru a rezulta compusul din titlu.	39 41 43
<i>Procedeul general 6: alchilarea compușilor cu formula generală I (exemplificați prin compusul 101), la compușii corespunzători cu formula generală I (exemplificați prin compusul 134), prin tratarea cu halogenuri de alchil.</i>	45
Un amestec de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (0,29 g, 1 mmol), iodură de metil (0,1 ml, 1,7 mmol) și carbonat de potasiu (0,28 g, 2 mmol), în N,N-dimetil-formamidă (5 ml), a fost agitat la temperatura camerei, timp de 4 zile. Amestecul de reacție a fost evaporat în vid. Reziduul a fost extras cu acetat de etil (25 ml), filtrat și evaporat, pentru a rezulta produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie flash, utilizând acetat de etil/pentan 1:9, pentru a da compusul din titlu.	47 49 51

RO 120195 B1

- 1 Prepararea 1: 4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 21)
Metoda generală 1;
- 3 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 5 Purificare: Cristalizare din etanol;
Punct de topire: 115...117°C;
- 7 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,12 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50... 7,80 (m, 9H), 8,12 (dd, 1H),
9,37 (bs, 1H).
- 9 Prepararea 2: 4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 202)
Metoda generală 1;
- 11 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVb: 1-fluoro-4-nitrobenzen;
- 13 Punct de topire: 208...210°C;
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7,31 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,53... 7,77 (m, 7H), 8,18 (d, 2H),
15 9,76 (s, 1H).
- 17 Prepararea 3: 4-(4-metil-2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 203)
Metoda generală 1;
- 19 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: 4-fluoro-3-nitrotoluen;
- 21 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 3:7;
Punct de topire: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 3:7;
Punct de topire: 131...133°C;
- 23 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,34 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,47 - 7,75 (m, 9H), 7,93 (bs, 1H),
25 9,21 (bs, 1H).
- 27 Prepararea 4: 4-(4-trifluormetil-2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 204)
Metoda generală 1;
- 29 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: 2-fluoro-5-bifluorometil-nitrobenzen;
- 31 Punct de topire 139...141°C;
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,50... 7,90 (m, 11 H), 8,40 (bd, 1H), 9,82 (bs, 1H).
- 33 Prepararea 5: Acid 4-(4-benzofenilamino)-3-nitrobenzoic (Compusul 205)
Metoda generală I;
- 35 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: Acid 4-fluoro-3-nitrobenzoic;
- 37 Punct de topire: > 250°C (sare de potasiu);
¹H RMN (DMSO-d₆): (sare de potasiu) δ 7,36 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,52 - 7,77 (m, 7H),
39 8,06 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,44 (bs, 1H).
- 41 Prepararea 6: 2-(4-benzoilfenilamino)-5-nitrobenzonitril (Compusul 206)
Metoda generală 1;
- 43 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVb: 2-fluoro-5-nitrobenzonitril;
- 45 Purificare: Cristalizare din *n*-propanol;
Punct de topire: 208...210°C;
- 47 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,45 - 7,85 (m, 10H), 8,31 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,67 (bs,
49 1H). Prepararea 7: Acid 2-(4-benzoilfenilamino)-5-nitrobenzoic (Compusul 207)
Metoda generală 1;
- 51 Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;
Materie primă IVb: acid 2-fluoro-5-nitrobenzoic;
- Punct de topire: 216...218°C;
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,45 - 7,90 (m, 10H), 8,26 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,65 (bs,
1H), 14,0 (bs, 1H).

RO 120195 B1

Prepararea 8: 4-(2-metil-4-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 208)	1
Metoda generală I;	
Materie primă III: 4-aminobenzofenonă;	3
Materie primă IVb: 2-fluoro-5-nitrotoluen;	
Punct de topire: 207...209°C;	5
¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 2,38 (s, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,52 - 7,80 (m, 7H), 8,02 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,67 (bs, 1H).	7
Prepararea 9: 2-Fluoro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 209)	
Metoda generală 2;	9
Materie primă III: 4-Amino-2'-fluorobenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-Fluoro-2-nitrobenzen;	11
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 1:2;	
Punct de topire: 131...132°C;	13
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,94 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,25... 7,35 (m, 3H), 7,45... 7,60 (m, 4H), 7,87 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 9,51 (bs, 1H).	15
Prepararea 10: 4-Fluoro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 210)	
Metoda generală 2;	17
Materie primă III: 4-Amino-4'-fluorobenzofenonă;	
Materie primă IV a: 1-Fluoro-2-nitrobenzen;	19
Purificare: Cristalizare din acetonă/apă;	
Punct de topire: 148...150°C;	21
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,92 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,84 (m, 4H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (bs, 1H).	23
Prepararea 11: 4- <i>Terț</i> -butil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 211)	
Metoda generală 2;	25
Materie primă III: 4-Amino-4'- <i>terț</i> -butilbenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-Fluoro-2-nitrobenzen;	27
Purificare: Cristalizare din metanol;	
Punct de topire: 189...194°C;	29
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 1,38 (s, 9H), 6,90 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,22 (dd, 1H), 9,53 (bs, 1H).	31
Prepararea 12: 3-fluoro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 212)	
Metoda generală 2;	33
Materie primă III: 4-amino-3'- <i>terț</i> -fluorobenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	35
Purificare: Cristalizare din metanol;	
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,94 (m, 1H), 7,25 - 7,65 (d, 2H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).	37
Prepararea 13: 2-cloro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 213)	
Metoda generală 2;	39
Materie primă III: 4-amino-2'-clorobenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	41
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 3:7;	
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,95 (m, 1H), 7,25 - 7,57 (m, 8H), 7,83 (d, 2H), 8,22 (dd, 1H), 9,49 (bs, 1H).	43
Prepararea 14: 3-Cloro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 214)	
Metoda generală 2;	45
Materie primă III: 4-amino-3'-clorobenzofenonă;	47
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 3:7;	49
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,94 (m, 1H), 7,32 - 7,62 (m, 6H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).	51

RO 120195 B1

- 1 Prepararea 15: 2-metoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 215)
Metoda generală 2;
- 3 Materie primă III: 4-amino-2'-metoxibenzofenonă;
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 5 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 1: 2;
 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,76 (s, 3H), 6,94 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H) 7,50 (m,
7 3H), 7,84 (d, 2H), 8,21 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H).
Prepararea 16: 3-dimetilamino-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 216)
- 9 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-3'-(dimetilamino)benzofenonă;
- 11 Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;
- 13 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,00 (s, 6H), 6,92 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,28 (m,
15 3H), 7,50 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,21 (dd, 1H), 9,52 (bs, 1H).
Prepararea 17: 4-cloro-4'-(2-nitrofenilamino)-benzofenonă (Compusul 217)
- 17 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-4'-clorobenzofenonă;
- 19 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cristalizare din acetat de etil/pentan 1:2;
Punct de topire: 157...158°C;
- 21 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 6,93 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 7,84 (d,
23 2H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).
Prepararea 18: 3-metil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 218)
- 25 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-3'-metilbenzofenonă;
- 27 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;
Punct de topire: 86...87°C;
- 29 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 2,43 (s, 3H), 6,92 (m, 1H), 7,30 - 7,65 (m, 8H), 7,87 (d, 2H), 8,22
31 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).
Prepararea 19: 3-nitro-4-(4-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 219)
- 33 Metoda generală 1;
Materie primă III: 4-amino-3-nitrobenzofenonă;
- 35 Materie primă IV a: 1-fluoro-4-nitrobenzen;
Purificare: Cristalizare din *n*-propanol;
Punct de topire: 199...201°C;
- 37 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,50 - 7,80 (m, 8H), 7,99 (dd, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,44 (d, 1H),
39 9,98 (s, 1H).
Prepararea 20: 4-(2-nitrofenilamino)-4'-pentilbenzofenonă (Compusul 220)
- 41 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-4'-pentilbenzofenonă;
- 43 Materie primă IV a: 1-fluoro-4-nitrobenzen;
Purificare: Cristalizare din acetat de etil;
Punct de topire: 93...95°C;
- 45 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,92 (t, 3H), 1,40 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 6,92 (m,
47 1H), 7,34 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).
Prepararea 21: 4-cloro-2-isopropiltio-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul
49 221)
Metoda generală 2;
Materie primă III: 4'-amino-4- cloro-2-(isopropiltio)benzofenonă;

RO 120195 B1

Materie primă IVa: 1-fluoro-4-nitrobenzen;	1
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;	
Punct de topire: 93...95°C;	3
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 1,25 (d, 6H), 3,40 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 8,21 (dd, 1H), 9,49 (bs, 1H).	5
Prepararea 22: 4-trifluormetil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 222)	
Metoda generală 2;	7
Materie primă III: 4'-amino-4' -trifluorometilbenzofenonă;	
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	9
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;	
Punct de topire: 122...123°C;	11
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 6,96 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,87 (m, 4H), 8,23 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).	13
Prepararea 23: 3,4,5-trimetoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 223)	
Metoda generală III: 4'-amino-3,4,5-trimetoxibenzofenonă;	15
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: triturare din acetat de etil/pentan 1:2;	17
Punct de topire: sublimat 180...191°C;	
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 194,4; 152,9; 143,3; 142,0; 140,4; 135,7; 135,0; 133,4; 132,8; 132,0; 126,8; 120,9; 119,5; 117,2; 107,6; 61,0; 56,4.	19
Prepararea 24: 4-(N-metil-2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 224)	21
Metoda generală 6, dar utilizând 5 mmoli iodură de metil;	
Materie primă: 201;	23
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 8,09 (m, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 7H), 7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).	25
Prepararea 25: 2-metil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 225)	27
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-2' -metilbenzofenonă;	29
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzene;	
Purificare: Cromatografie, utilizând acetat de etil/pentan 1:4;	31
Punct de topire: 87...90°C;	
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 197,0; 144,0; 140,2; 138,7; 136,6; 135,2; 133,3; 132,1; 131,0; 130,1; 128,1; 126,8; 125,3; 120,8; 119,6; 117,4; 19,9.	33
Prepararea 26: 2,4-dicloro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 226)	35
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4' -amino-2,4 -diclorobenzofenonă;	37
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând acetat de etil/pentan 1:4;	39
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 192,6; 144,9; 139,6; 137,1; 136,5; 135,6; 132,3; 132,1; 131,6; 130,0; 127,2; 126,8; 120,4; 120,1; 117,7.	41
Prepararea 27: 3,4-etilendioxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 227)	
Metoda generală 2;	43
Materie primă III: 4'-amino-3,4' - etilenedioxibenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	45
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
Punct de topire: 145...147°C;	47
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 193,9; 147,6; 143,2; 142,9; 140,8; 135,7; 134,8; 133,9; 131,9; 131,1; 126,8; 124,2; 121,2; 119,6; 119,2; 117,1; 117,0; 64,7; 64,2.	49

RO 120195 B1

- 1 Prepararea 28: 2,4'-dicloro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 228)
Metoda generală 2;
- 3 Materie primă III: 4-amino-2,4 - diclorobenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 5 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;
Punct de topire: 140...142°C;
- 7 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 193,3; 142,5; 140,2; 135,8; 135,2; 135,1; 133,6; 133,2; 131,4;
131,1; 129,0; 126,9; 123,0; 120,0; 119,7; 117,0.
- 9 Prepararea 29: 4-(2-nitrofenilamino)-4'-(1-metilbutiloxi)benzofenonă (Compusul 229)
Metoda generală 2;
- 11 Materie primă III: 4-amino-4' - (1-1-metoxi)benzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 13 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;
Punct de topire: 140...142°C;
- 15 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 194,1; 162,1; 142,7; 140,9; 135,7; 134,7; 134,3; 132,4; 131,8;
129,8; 126,8; 121,3; 119,1; 117,0; 115,0; 73,9; 38,5; 19,7; 18,7; 14,0.
- 17 Prepararea 30: 2,3-dimetoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 230)
Metoda generală 2;
- 19 Materie primă III: 4'-amino-2,3-dimetoxibenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 21 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:1;
 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 194,6; 152,8; 146,7; 144,0; 140,2; 135,6; 135,1; 134,2; 133,1;
- 23 132,0; 126,8; 124,2; 120,7; 120,3; 119,5; 117,4; 114,2; 61,8; 56,0.
Prepararea 31: 3-butoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 231)
Metoda generală 2;
- 25 Materie primă III: 4-amino-3'-butoxibenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 27 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 1:4;
 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 195,1; 159,2; 143,4; 140,5; 139,0; 135,6; 135,7; 133,3; 132,1;
- 29 129,2; 126,8; 122,3; 121,0; 119,4; 119,0; 117,2; 115,0; 68,0; 31,3; 19,2; 13,9.
Prepararea 32: 4-(2-nitrofenilamino)-3'-(trifluormetil)benzofenonă (Compusul 232)
Metoda generală 2;
- 31 Materie primă III: 4-amino-3'-(trifluormetil)benzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 33 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2, urmată de
triturare din dietil eter;
- 37 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 193,7; 144,1; 140,0; 138,6; 135,7; 135,4; 132,9; 132,2; 132,1;
131,0; 129,0; 128,7; 126,9; 126,5; 123,7; 120,8; 119,8; 117,4.
- 39 Prepararea 33: 3,5-dicloro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 233)
Metoda generală 2;
- 41 Materie primă III: 4'-amino-3,5-diclorobenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 43 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietil eter/pentan 1:2;
 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 192,2; 144,4; 140,5; 139,8; 135,6; 135,5; 135,3; 132,2; 131,9;
- 45 131,6; 127,9; 126,9; 120,6; 119,9; 117,5.
Prepararea 34: (4-benziloxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 234)
Metoda generală 2;
- 47 Materie primă III: 4-amino-4'-benziloxibenzofenonă;

RO 120195 B1

Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	1
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 193,9; 162,1; 142,6; 140,6; 136,0; 135,4; 134,6; 133,8; 132,1;	3
131,6; 130,3; 128,5; 128,0; 127,3; 126,6; 121,0; 119,0; 116,8; 114,3; 70,0.	
Prepararea 35: 4-etoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 235)	5
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino- 4'-etoxibenzofenonă;	7
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Triturare din dietil eter/pentan 1:2;	9
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 194,1; 162,6; 142,8; 140,8; 135,7; 134,8; 134,2; 132,4; 132,8;	
130,0; 126,8; 121,3; 119,1; 117,0; 114,1; 63,8; 14,7.	11
Prepararea 36: 4-(2-cloro-4-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 236)	
Metoda generală 1;	13
Materie primă III: 4-amino-benzofenonă;	
Materie primă IVb: 1-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzen;	15
Purificare: Triturare din etanol;	
Punct de topire: 214...218°C;	17
¹ H -RMN (DMSO-d ₆): δ 9,08; (bs, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,83 - 7,63 (m,	
5H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d; 2H).	19
Prepararea 37: 3-metoxi-4-metil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 237)	
Metoda generală 2;	21
Materie primă III: 4'-amino-3-metoxi-4-metilbenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	23
Purificare: Triturare din metanol;	
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 195,2; 157,9; 143,2; 140,6; 136,5; 135,7; 134,9; 133,7; 132,3;	25
132,0; 126,8; 123,0; 121,1; 119,3; 117,1; 110,5; 55,5; 16,5.	
Prepararea 38: 2-cloro-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 238)	27
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-3-clorobenzofenonă;	29
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent de etil/pentan 1:4, urmată de cristalizare	31
din metanol;	
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 194,5; 142,2; 140,5; 136,8; 135,8; 134,9; 134,2; 133,6; 133,2;	33
131,1; 130,1; 128,6; 126,9; 123,2; 120,1; 119,5; 116,9.	
Prepararea 39: 4-metoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 239)	35
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-4'-metoxibenzofenonă;	37
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cristalizare din acetat de etil;	39
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 194,1; 163,2; 142,8; 140,8; 135,7; 134,8; 134,1; 132,4; 131,8;	
130,3; 126,8; 121,3; 119,2; 117,0; 113,6; 55,5.	41
Prepararea 40: 3-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 240)	
Metoda generală 2;	43
Materie primă III: 4-amino-3-metilbenzofenonă;	
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	45
Purificare: Cristalizare din etanol;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 5,6; 141,7; 137,8; 135,7; 134,3; 134,1; 133,4; 132,3; 131,7;	47
129,9; 129,4; 128,3; 126,8; 121,9; 118,7; 116,8; 18,1.	

RO 120195 B1

- 1 Prepararea 41: 4-(2-nitrofenilamino)-2'-fenilbenzofenonă (Compusul 241)
Metoda generală 2;
- 3 Materie primă III: 4-amino- 2'-fenilbenzofenonă;
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 5 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1: 4;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 197,2; 143,4; 141,0; 140,4; 140,2; 138,9; 135,5; 135,0; 133,3;
7 131,8; 130,4; 130,0; 129,1; 128,7; 128,3; 127,4; 127,2; 126,8; 120,7; 119,4; 117,2.
Prepararea 42: 4-(2-nitrofenilamino)-3'-fenilbenzofenonă (Compusul 242)
- 9 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-3'-fenilbenzofenonă
- 11 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cristalizare dintr-un amestec cloroform/metanol;
- 13 Punct de topire: 142...145°C;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 195,2; 143,5; 141,4; 140,4; 140,2; 138,4; 135,6; 135,0; 133,1;
15 132,2; 130,9; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 127,4; 127,2; 126,8; 120,7; 119,4; 117,2.
Prepararea 43: 2-cloro-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 243)
- 17 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2'-metilbenzofenonă;
- 19 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1: 9 urmată de
21 clorură de metilen/pentan 2:1;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 196,4; 142,7; 140,1; 139,0; 137,6; 135,8; 135,1; 134,7; 134,0;
23 132,2; 131,8; 131,7; 130,6; 126,9; 125,6; 123,0; 119,8; 119,7; 117,1; 20,9.
Prepararea 44: 3-ciano-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 244)
- 25 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino-3'-cianobenzofenonă;
- 27 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:3;
- 29 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 192,8; 144,4; 139,8; 138,9; 135,7; 135,5; 135,2; 133,6; 133,2;
132,2; 131,6; 129,5; 126,9; 120,7; 120,0; 118,0; 117,5; 112,8.
Prepararea 45: 4-(2-nitrofenilamino)-4'-fenilbenzofenonă (Compusul 245)
- 31 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino- 4'-fenilbenzofenonă;
- 33 Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Triturare din dietil eter, urmată de cromatografie, utilizând ca eluent acetat
35 de etil/pentan 1:8;
- 37 ^{13}C - RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 193,7; 145,4; 143,6; 139,0; 138,0; 137,6; 136,4; 135,4;
131,7; 130,5; 130,0; 129,0; 128,2; 126,9; 126,6; 126,1; 121,2; 120,4; 118,6.
Prepararea 46: 2-metil-4'-(4-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 246)
- 39 Metoda generală 2;
Materie primă III: 4-amino- 2'- metilbenzofenonă;
- 41 Materie primă IV b: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4 apoi 1:2;
- 43 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 197,3; 147,8; 145,2; 141,2; 138,9; 136,3; 132,4; 132,0; 131,0;
45 130,1; 128,0; 126,0; 125,3; 118,0; 116,2; 19,8.
Prepararea 47: 2-hidroxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 247)
- 47 Unei soluții răcite (-78°C) de 2-metoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul
215, 0,35 g, 1 mmol) în clorură de metilen (10 ml) sub argon, i s-a adăugat tribromură de bor
49 (0,1 ml, 1 mmol), sub agitare. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție saturată de
bicarbonat de sodiu (50 ml), înainte de a fi extras cu acetat de etil (2x50 ml). Faza organică
51 a fost uscată (MgSO_4), filtrată și evaporată pentru a rezulta compusul din titlu.

RO 120195 B1

Punct de topire: 189...193°C;	1
¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 199,8; 163,1; 143,1; 140,5; 136,2; 135,7; 135,0; 133,6;	
133,2; 131,4; 126,9; 121,2; 119,4; 119,2; 118,7; 118,5; 117,1.	3
Prepararea 48: 2-etil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 248)	
Metoda generală 2;	5
Materie primă III: 4-amino-2'-etilbenzofenonă;	
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	7
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent dietileter/pentan 1:3;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 197,1; 144,1; 142,8; 140,1; 138,5; 135,6; 135,2; 133,4; 132,2;	9
130,2; 129,4; 128,0; 126,8; 125,2; 120,7; 119,6; 117,4; 26,4; 15,9.	
Prepararea 49: 4-(2-nitrofenilamino)-2'-(fenoximetil)benzofenonă (Compusul 249)	11
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-Amino-2'-phenoxymethyl)benzofenonă;	13
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	15
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 196,1; 158,4; 144,0; 140,2; 137,7; 136,7; 135,6; 135,2; 133,1;	
132,2; 130,6; 129,4; 128,7; 128,6; 120,7; 119,6; 117,4; 114,7; 67,5.	17
Prepararea 50: 2-bromo-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 250)	
Metoda generală 2;	19
Materie primă III: 4-amino-2''-bromobenzofenonă	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	21
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 194,1; 144,6; 140,8; 139,8; 135,6; 135,5; 133,2; 131,6; 131,1;	23
128,9; 127,3; 126,8; 120,5; 119,9; 119,5; 117,6.	
Prepararea 51: 2,3,5,6-tetrametil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 251)	25
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-2,3,5,6-tetrametilbenzofenonă;	27
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de metilen/pentan 1:2 apoi 1:1;	29
Punct de topire: 211...213°C;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 200,0; 144,3; 140,0; 139,9; 135,6; 135,3; 134,2; 133,2; 131,8;	31
131,5; 129,7; 126,8; 120,8; 119,7; 117,5; 19,5; 16,3.	
Prepararea 52: 3-metoxi-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 252)	33
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-3-metoxi-2'-metilbenzofenonă;	35
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de metilen/pentan 2:3;	37
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 197,1; 150,2; 139,2; 138,9; 136,3; 136,1; 135,3; 134,3; 132,5;	
130,9; 130,0; 128,0; 126,8; 125,2; 119,7; 117,8; 116,6; 11,2; 56,1; 19,8.	39
Prepararea 53: 2',3-dimetil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 253)	
Metoda generală 2;	41
Materie primă III: 4-amino-2',3-dimetilbenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	43
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 197,5; 142,4; 141,0; 138,8; 136,5; 135,7; 134,6; 134,0; 133,3;	45
131,3; 131,0; 130,1; 129,5; 128,2; 126,8; 125,2; 121,3; 119,0; 117,0; 19,9; 18,0.	

RO 120195 B1

- 1 Prepararea 54: 2-aliloxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 254)
Metoda generală 2;
- 3 Materie primă III: 2-aliloxi-4'-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 5 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 195,0; 156,2; 143,5; 140,6; 135,6; 135,0; 134,0; 132,5; 131,9;
- 7 131,7; 129,7; 129,3; 126,8; 120,9; 119,3; 117,2; 116,9; 112,8; 69,0.
Prepararea 55: 2-metoxi-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 255)
Metoda generală 2;
- 9 Materie primă III: 2-aliloxi-4'-aminobenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 11 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 196,9; 160,2; 144,0; 140,8; 139,9; 137,4; 135,6; 134,8; 132,9;
- 13 131,1; 130,5; 129,3; 126,8; 125,4; 125,2; 119,2; 117,3; 113,5; 105,6; 55,9; 20,5.
Prepararea 56: 2-*terț*-butoxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 256)
Metoda generală 2;
- 15 Materie primă III: 2-amino-2'-*terț*-butoxibenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 17 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:10;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 196,1; 153,6; 143,4; 140,6; 135,6; 134,9; 134,8; 134,2; 131,8;
- 19 131,3; 129,7; 126,8; 123,0; 122,8; 120,9; 119,2; 117,2; 80,3; 28,8.
Prepararea 57: 2-cloro-4-(2-nitrofenilamino)-2'-(trifluorometil)benzofenonă (Compusul
- 23 257)
Metoda generală 2;
- 25 Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2'-(trifluorometil)benzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 27 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;
Punct de topire: 125...127°C;
- 29 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 193,0; 144,4; 139,2; 135,8; 135,7; 134,3; 131,6; 131,1; 130,6;
128,8; 128,3; 127,0; 126,9; 123,6; 122,5; 120,5; 118,5; 117,8.
- 31 Prepararea 58: 2-alil-2-hidroxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 258)
2-aliloxi-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 254, 1,57 g, 4,2 mmol) a fost
- 33 încălzită la 220°C, sub argon. După 4 h, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura
camerei. Produsul brut a fost purificat, în continuare, prin cromatografie, utilizând ca eluent
- 35 acetat de etil/pentan 1:8, rezultând compusul din titlu;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 200,1; 161,1; 143,0; 140,6; 136,3; 136,1; 135,7; 135,0; 133,8;
- 37 131,4; 129,5; 126,9; 121,2; 119,4; 118,7; 118,2; 117,1; 116,1; 33,6.
Prepararea 59: 2'-cloro-4-metoxi-2,6-dimetil-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă
- 39 (Compusul 259)
Metoda generală 2;
- 41 Materie primă III: 4'-amino-2'-cloro-4-metoxi-2,6-dimetilbenzofenonă;
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;
- 43 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9 urmat de 1:4;
 ^{13}C - RMN (CDCl_3): δ 197,2; 160,1; 143,7; 139,5; 137,2; 135,7; 135,6; 135,2; 133,6;
- 45 133,0; 126,9; 123,0; 120,2; 118,9; 117,6; 113,4; 55,2; 20,2.
Prepararea 60: 2-cloro-2'-metil-4-(2-nitro-4-metilfenilamino)benzofenonă (Compusul
- 47 260)
Metoda generală 2;
- 49 Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2'-metilbenzofenonă;

RO 120195 B1

Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	1
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9, urmat de 1:4;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 196,4; 143,3; 138,8; 137,8; 137,5; 136,9; 135,4; 134,1; 134,0;	3
132,3; 131,7; 131,6; 130,5; 130,1; 126,3; 125,5; 122,2; 118,8; 117,6; 20,8; 20,3.	
Prepararea 61: 2-cloro-2'-metil-4-(nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 261)	5
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2'-metilbenzofenonă;	7
Materie primă IVb: 1-fluoro-4-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	9
¹³ C - RMN (DMSO-d ₆): δ 148,4; 144,7; 144,7; 139,9; 138,0; 137,4; 132,7; 132,7;	
131,6; 131,5; 131,2; 129,8; 126,0; 125,9; 119,3; 116,5; 116,0; 20,2.	11
Prepararea 62: 2-cloro-2'-metoxi-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 262)	
Metoda generală 2;	13
Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2'-metoxibenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	15
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de metilen/pentan 3:1;	
Punct de topire: 111...114°C;	17
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ EO 193,6; 158,8; 142,1; 140,5; 135,9; 135,8; 134,9; 133,9;	
133,5; 131,7; 131,1; 128,3; 126,8; 123,0; 120,8; 119,9; 119,5; 117,0; 111,8; 55,8.	19
Prepararea 63: 2'-cloro-2,4,5-trifluoro-4'-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul	
263)	21
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4'-amino-2-cloro-2,4,5-trifluorobenzofenonă;	23
Materie primă IV a: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de etil/pentan 1:8;	25
Punct de topire: 111...114°C;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 185,1; 155,2; 147,9; 147,1; 144,8; 138,9; 136,1; 135,7; 135,4;	27
133,6; 131,4; 126,9; 122,1; 120,7; 119,9; 119,4; 118,6; 118,0; 111,6.	
Prepararea 64: 2-cloro-2',6'-dimetil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 264)	29
Metoda generală 2;	
Materie primă III: 4-amino-2-cloro-2',6'-dimetilbenzofenonă;	31
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de etil/pentan 1:9;	33
Punct de topire: 111...114°C;	
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 197,3; 144,1; 140,3; 139,2; 135,8; 135,7; 135,6; 134,6; 134,0;	35
131,6; 129,2; 127,9; 126,9; 123,0; 120,4; 118,6; 117,8; 19,6.	
Prepararea 65: 2-cloro-4'-fluoro-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul	37
265)	
Metoda generală 2;	39
Materie primă III: 4-amino-2-cloro-4'-fluoro-2'-metilbenzofenonă;	
Materie primă IVa: 1-fluoro-2-nitrobenzen;	41
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de etil/pentan 1:9;	
Punct de topire: 111...114°C;	43
¹³ C - RMN (CDCl ₃): δ 197,3; 144,1; 140,3; 139,2; 135,8; 135,7; 135,6; 134,6; 134,0;	
131,6; 129,2; 127,9; 126,9; 123,0; 120,4; 118,6; 117,8; 19,6.	45
Prepararea 67: 4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă	
O soluție de 4'-benzoilacetanilind(25 mmol), 3-bromo-nitrobenzen (25 mmol), car-	47
bonat de potasiu (28 mmol), ioduri de cupru (0,6 mmol) se agită, timp de 20 h, la 240°C, în	
70 ml dietilenglicol. Amestecul de reacție se filtrează și filtrul se spală apoi cu acetat de etil.	49

RO 120195 B1

Faza organică se spală cu carbonat acid de sodiu (25%), apă (de 5 ori), soluție salină și se usucă pe MgSO_4 . Prin filtrare și concentrare în vid, se obține produsul brut. Prin filtrarea suplimentară prin cromatografie rapidă, folosind un amestec de acetat de etil/pentan 1:3, se obține compusul din titlu, cu o puritate de aproximativ 80...90%, constatată prin cromatografie în strat subțire (TLC). Acest compus relativ pur se folosește fără altă purificare și caracterizare suplimentară, în etapa următoare de sinteză: sinteza 4-(3-aminofenilamino)benzofenonei (compusul 166), așa cum s-a descris.

Prepararea 68: 2-hidroxi-4'-(4-nitrofenilamino)benzofenonă

La o soluție de 4-amino-2'-hidroxibenzofenonă (4,3 mmol) și 1-fluoro-4-nitrobenzen (4,4 mmol) în DMSA (25 ml), se adaugă *terț*-butoxid de potasiu (8,6 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 40 h, se diluează cu apă (50 ml) și se extrage cu acetat de etil (3x50 ml). Faza organică se usucă (MgSO_4), se filtrează și se evaporă, pentru a obține produsul brut. Prin filtrarea suplimentară prin cromatografie rapidă, folosind un amestec de dietileter/pentan 1:1, se obține compusul din titlu, cu o puritate de aproximativ 60%, constatată prin cromatografie în strat subțire (TLC). O a doua încercare, folosind un amestec de acetat de etil/pentan 1:4 și 1:2, nu îmbunătățește puritatea compusului din titlu. Acest compus pur se folosește fără altă purificare și caracterizare suplimentară, în etapa următoare de sinteză: sinteza 4-(4-aminofenilamino)-2'-hidroxibenzofenonei (compusul 167), așa cum s-a descris.

Exemplul 1. 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101).

Metoda generală 3;

Materie primă II: 201;

Punct de topire: 115...116°C;

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,67 (bs, 2H), 5,74 (bs, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,75...6,85 (m, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,40 - 7,60 (m, 3H), 7,70 - 7,80 (m, 4H).

Exemplul 2. 4-(2-amino-fenilamino)benzofenonă (Compusul 102).

Metoda generală 3;

Materie primă II: 202;

Punct de topire: 152...154°C;

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4,98 (bs, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,50 - 7,65 (m, 7H), 8,41 (bs, 1H).

Exemplul 3. 4-(2-amino-metilfenilamino)benzofenonă (Compusul 103).

Metoda generală 3;

Materie primă II: 203;

Punct de topire: 153...155°C;

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,19 (s, 3H), 4,78 (bs, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,60 (bs, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,45 - 7,65 (m, 7H), 7,98 (bs, 1H).

Exemplul 4. 4-(2-amino-trifluorometilfenilamino)benzofenonă (Compusul 104).

Metoda generală 3;

Materie primă II: 204;

Punct de topire: 184...186°C;

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,37 (bs, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,09 (bd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 8,20 (bs, 1H).

Exemplul 5. Acid 3-Amino-4-(4-benzoilfenilamino)benzoic (Compusul 105).

Metoda generală 3;

Materie primă II: 205;

Purificare: Cristalizare dintr-un amestec de apă și acid acetic;

Punct de topire: 205...207°C;

RO 120195 B1

¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 5,17 (b, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,43 (bs, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 8H), 8,23 (bs, 1H).	1
Exemplul 6. 5-amino-2-(4-benzoilfenilamino)benzonitril (Compusul 106).	3
Metoda generală 3;	
Materie primă II: 206;	5
Punct de topire: 168...170°C;	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 5,56 (bs, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 8,63 (bs, 1H).	7
Exemplul 7. Acid 5-amino-2-(4-benzoilfenilamino)benzoic (Compusul 107).	9
Metoda generală 3;	
Materie primă II: 207;	11
Purificare: Cristalizare din etanol;	
Punct de topire: 222...223°C;	13
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 6,81 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 7,60 (b, 3H), 8,86 (bs, 1H).	15
Exemplul 8. 4-(4-amino-2-metilfenilamino)benzofenonă (Compusul 108).	
Metoda generală 3;	17
Materie primă II: 208;	
Punct de topire: 140...142°C;	19
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 2,03 (s, 3H), 4,99 (bs, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,45 - 7,65 (m, 7H), 8,07 (s, 1H).	21
Exemplul 9. 4-(2-aminofenilamino)-2'-fluorobenzofenonă (Compusul 109).	
Metoda generală 4;	23
Materie primă II: 209;	
Punct de topire: 153...154°C;	25
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 3,83 (bs, 2H), 5,74 (bs, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,05 - 7,25 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,72 (d, 2H).	27
Exemplul 10. 4-(2-aminofenilamino)-4'-fluorobenzofenonă (Compusul 110).	
Metoda generală 4;	29
Materie primă II: 210;	
Purificare: Triturare cu dietil eter;	31
Punct de topire: 135...136°C;	
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 3,79 (bs, 2H), 5,73 (bs, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 4H), 7,65 - 7,80 (m, 4H).	33
Exemplul 11. 4-(2-aminofenilamino)-4'-terț-butilbenzofenonă (Compusul 111).	35
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 211;	37
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
Punct de topire: 183...185°C;	39
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 1,34 (s, 9H), 3,81 (s, 2H), 5,80 (bs, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).	41
Exemplul 12. 4-(2-aminofenilamino)-3'-fluorobenzofenonă (Compusul 112).	
Metoda generală 4;	43
Materie primă II: 212;	
Purificare: Triturare cu dietil eter;	45
Punct de topire: 115...116°C;	
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 3,80 (bs, 2H), 5,73 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 2H), 7,07 - 7,27 (m, 3H), 7,35 - 7,52 (m, 3H), 7,70 (d, 2H).	47

RO 120195 B1

- Exemplul 13.** 4-(2-aminofenilamino)-2'-clorobenzofenonă (Compusul 113).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 213;
Punct de topire: 182...183°C;
¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,77 (bs, 2H), 5,75 (bs, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 7,07 - 7,15 (m, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 7,66 (d, 2H).
- Exemplul 14.** 4-(2-aminofenilamino)-3'-clorobenzofenonă (Compusul 114).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 214;
Purificare: Triturare cu dietil eter;
Punct de topire: 107...108°C (sublimează);
¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,00 (bs, 2H), 5,73 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,77 - 6,85 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (m, 3H).
- Exemplul 15.** 4-(2-aminofenilamino)-2'-metoxibenzofenonă (Compusul 115).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 215;
¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,72 (s, 3H), 3,77 (bs, 2H), 5,57 (bs, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,95 - 7,15 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,68 (d, 2H).
- Exemplul 16.** 4-(2-aminofenilamino)-3'-(dimetilamino)benzofenonă (Compusul 116).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 216;
¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,96 (s, 6H), 3,79 (bs, 2H), 5,69 (bs, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,75 - 6,90 (m, 3H), 7,00 (bd, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,76 (d, 2H).
- Exemplul 17.** 4-(2-aminofenilamino)-4'-clorobenzofenonă (Compusul 117).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 217;
Purificare: Triturare cu dietil eter;
Punct de topire: 164...167°C;
¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,80 (bs, 2H), 5,60 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,65 - 7,75 (m, 4H).
- Exemplul 18.** 4-(2-aminofenilamino)-3'-metilbenzofenonă (Compusul 118).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 218;
Purificare: Triturare cu dietil eter;
Punct de topire: 119...120°C;
¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,39 (s, 3H), 3,80 (bs, 1H), 5,75 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 2H), 7,05 - 7,17 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, 2H).
- Exemplul 19.** 3-amino-4-(4-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 119).
Metoda generală 3;
Materie primă II: 219;
Punct de topire: 151...153°C;
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 4,92 (s, 2H), 4,96 (bs, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,45 - 7,65 (m, 5H).
- Exemplul 20.** 4-(2-aminofenilamino)-4'-n-pentilbenzofenonă (Compusul 120).
Metoda generală 4;
Materie primă II: 220;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluant acetat de etil/pentan 1:2;

RO 120195 B1

¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,30 - 1,50 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,80 (bs, 2H), 5,70 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).	1 3
Exemplul 21. 4'-(2-aminofenilamino)-4-cloro-2-(isopropiltio)benzofenonă (Compusul 121).	5
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 221;	7
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluant acetat de etil/pentan 1:3;	
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 1,21 (d,6H), 3,38 (m, 1H), 3,77 (bs, 2H), 5,80 (bs, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (bs, 1H), 7,63 (d, 2H).	9
Exemplul 22. 4-(2-aminofenilamino)-4'-(trifluormetil)benzofenonă (Compusul 122).	11
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 222;	13
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluant acetat de etil/pentan 1:4;	
Punct de topire: 83...85°C;	15
¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 3,80 (bs, 2H), 5,76 (bs, 1H), 6,65 - 6,85 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,65 - 7,85 (m, 6H).	17
Exemplul 23. N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)etanesulfonamidă (Compusul 123).	
Metoda generală 5;	19
Materie primă I: 101;	
Punct de topire: 174...175°C;	21
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 1,12 (t, 3H), 3,01 (q, 2H), 6,96 (d,2H), 7,15 (dt, 1H), 7,24 (dt, 1H), 7,42 (dt, 2H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 8,17 (s, 1H), 9,03 (bs, 1H).	23
Exemplul 24. N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)benzensulfonamidă (Compusul 124).	
Metoda generală 5;	25
Materie primă I: 101;	
Punct de topire: 175...177°C;	27
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 6,69 (d, 2H), 7,03 (t,1H), 7,15 - 7,45 (m, 6H), 7,53 - 7,70 (m, 9H), 7,99 (s, 1H), 9,59 (s,1H).	29
Exemplul 25. N-(4-(4-benzoilfenilamino)fenil)metansulfonamidă (Compusul 125).	
Metoda generală 5;	31
Materie primă I: 101;	
Punct de topire: 179...180°C;	33
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 2,96 (s, 3H), 7,05 (d,2H), 7,20 (s, 4H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 8,86 (s, 1H), 9,54 (bs, 1H).	35
Exemplul 26. N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)metansulfonamidă (Compusul 126).	
Metoda generală 5;	37
Materie primă 1: 101;	
Punct de topire: 146...148°C;	39
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 2,92 (s, 3H), 6,99 (d,2H), 7,17 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,50 - 7,70 (m, 7H), 8,17 (s, 1H), 9,03 (bs, 1H).	41
Exemplul 27. N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)-4-toluensulfonamidă (Compusul 127).	
Metoda generală 5;	43
Materie primă 1: 101;	
Punct de topire: 194...195°C;	45
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 2,10 (s, 3H), 6,62 (d,2H),7,00 - 7,70 (m, 15H), 7,95 (s, 1H), 9,47 (bs, 1H).	47

RO 120195 B1

Exemplul 28. *1-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)-3-feniluree (Compusul 128).*

Unei soluții de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,58 g, 2 mmol) în toluen (10 ml), i s-a adăugat fenilizocianat (0,22 ml, 2 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit timp de 20 h, pe baie de abur. După răcirea amestecului de reacție la temperatura camerei, precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu toluen. Produsul brut a fost dizolvat în izopropanol fierbinte și a cristalizat prin adăugare de apă, rezultând produsul din titlu.

Punct de topire: 154...156°C;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 6,79 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (m, 5H), 8,09 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

Exemplul 29. *N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)acetamidă (Compusul 129).*

4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,58 g, 2 mmol) a fost dizolvată în anhidridă acetică (10 ml) și soluția a fost agitată la temperatura camerei, timp de 3 h. Precipitatul care se formează după 75 min, a fost filtrat și spălat cu apă, rezultând compusul din titlu.

Punct de topire: 155...157°C;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,50 - 7,70 (m, 8H), 8,17 (s, 1H), 9,45 (bs, 1H).

Exemplul 30. *4-(2-aminofenilamino)benzofenon-oximă (Compusul 130).*

Unei soluții de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,58 g, 2 mmol) și clorhidrat de hidroxilamină (0,42 g, 6 mmol) în etanol (30 ml), i s-a adăugat acetat de sodiu (0,49 g, 6 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 30 h, răcit la temperatura camerei, filtrat și evaporat în vid. Reziduul a fost tratat cu apă (10 ml) și hidroxid de amoniu diluat (5 ml). Precipitatul care se formează, a fost filtrat, spălat cu apă și uscat, pentru a rezulta compusul din titlu.

Punct de topire: 89...91°C;

¹H-RMN(DMSO-d₆): δ 4,75 (bs, 1H), 4,79 (bs, 1H), 6,50 - 7,50 (m, 14H), 10,8 (s, 0,5H), 11,10 (bs, 0,5 H).

Exemplul 31. *4-(2-aminofenilamino)benzofenon-O-metiloximă (Compusul 131).*

Unei soluții de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,29 g, 1 mmol) și clorhidrat de O-metilhidroxilamină (0,30 g, 3,5 mmol) în etanol (10 ml), i s-a adăugat acetat de sodiu (0,30 g, 4 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 25 h, răcit la temperatura camerei, filtrat și evaporat în vid. Reziduul a fost tratat cu hidroxid de amoniu diluat (10 ml) și extras cu acetat de etil (2x25 ml). Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată și evaporată în vid. Reziduul a fost dizolvat în dietil eter și acidifiat cu acid clorhidric în dietileter. Clorhidratul compusului din titlu precipită instantaneu. Precipitatul a fost triturat cu acetat de etil și spălat cu dietil eter, rezultând compusul din titlu ca clorhidrat.

Punct de topire: 186...187°C;

¹H-RMN(DMSO-d₆): (clorhidrat) δ 3,88 + 3,82 (2s, 3H), 6,90 - 7,50 (m, 13H), 8,61 (bs, 3H), 9,75 (vbs, 1H).

Exemplul 32. *N-(2-(4-benzoilfenilamino)carbammat de etil (Compusul 132).*

Metoda generală 6, dar înlocuind iodura de metil cu cloroformiatul de etil.

Materie primă I: 101;

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;

Punct de topire: 112...114°C;

¹H-RMN(DMSO-d₆): δ 1,20 (t, 3H), 4,09 (q, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,50 - 7,70 (m, 8H), 8,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

RO 120195 B1

Exemplul 33. 2-(2-(4-benzoilfenilamino)fenilamino)acetat de etil (Compusul 133).	1
Metoda generală 6, dar înlocuind iodura de metil cu bromoacetatul de etil.	
Materie primă I: 101;	3
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 3:7;	
Punct de topire: 152...156°C (clorhidrat);	5
¹ H-RMN(DMSO-d ₆): (clorhidrat) δ 1,18 (t, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,65 - 6,80 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 7,45 - 7,65 (m, 7H), 7,70 (vbs, 3H).	7
Exemplul 34. 4-(2-(metilamino)fenilamino)benzofenonă (Compusul 134).	
Metoda generală 6;	9
Materie primă I: 101;	
Punct de topire: 131...133°C;	11
¹ H-RMN(DMSO-d ₆): δ 2,72 (d, 3H), 5,06 (q, 1H), 6,55 - 6,72 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 7,45 - 7,65 (m, 7H), 8,02 (s, 1H).	13
Exemplul 35. 4-(2-(dimetilamino)fenilamino)benzofenonă (Compusul 135).	
Metoda generală 6, dar utilizând 5 mmol iodură de metil;	15
Materie primă I: 101;	
Punct de topire: 91...101°C;	17
¹ H-RMN(DMSO-d ₆): δ 2,63 (s, 6H), 6,95 - 7,12 (m, 5H), 7,27 (dd, 1H), 7,50 - 7,67 (m, 7H), 8,18 (s, 1H).	19
Exemplul 36. 4'-(2-aminofenilamino)-3,4,5-trimetoxibenzofenonă (Compusul 136).	
Metoda generală 4;	21
Materie primă II: 223;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4 apoi 1:1;	23
Punct de topire: sublimează la 60°C;	
¹³ C-RMN(CDCl ₃): δ 194,3; 152,8; 150,0; 142,8; 141,2; 134,0; 132,7; 127,8; 127,4; 126,8; 125,9; 119,1; 116,4; 113,2; 107,3; 61,0; 56,3.	25
Exemplul 37. N-(2-aminofenil)-N-metil-4-aminobenzofenonă (Compusul 137).	27
Metoda generală 3;	
Materie primă II: 224;	29
Purificare: Cristalizare din dietileter sub formă de clorhidrat;	
Punct de topire: 169...172°C;	31
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 8,5 - 5,5 (bs, 3H), 7,63 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (bd, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,64 (d, 2H), 3,26 (s, 3H).	33
Exemplul 38. 4-(2-aminofenilamino)-2'-metilbenzofenonă (Compusul 138).	
Metoda generală 4;	35
Materie primă II: 225;	
Purificare: Triturare din dietileter;	37
Punct de topire: 168...170°C;	
¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 197,0; 150,5; 142,8; 139,7; 135,8; 132,7; 130,6; 129,4; 128,1; 127,6; 127,4; 126,8; 125,6; 125,1; 119,1; 16,3; 113,2; 19,7.	39
Exemplul 39. 4'-(2-aminofenilamino)-3,4-etilendioxi-benzofenonă (Compusul 139).	41
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 227;	43
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
Punct de topire: 168...170°C;	45
¹³ C-RMN (DMSO-d ₆): δ 192,0; 150,7; 146,4; 143,6; 142,8; 131,9; 131,6; 125,6; 124,9; 123,0; 118,1; 116,6; 116,3; 115,4; 112,4; 64,3; 63,9.	47

RO 120195 B1

- 1 **Exemplul 40.** 4-(2-aminofenilamino)-2,4-diclorobenzofenonă (Compusul 140).
Metoda generală 4;
- 3 Materie primă II: 228;
Purificare: Triturare din dietileter;
- 5 Punct de topire: 168...170°C;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 193,7; 149,2; 142,9; 139,3; 136,3; 134,1; 132,3; 131,4; 128,7;
- 7 127,7; 127,4; 126,9; 125,4; 119,2; 116,4; 115,1; 112,0.
Exemplul 41. 4'-(2-aminofenilamino)-2,4-diclorobenzofenonă (Compusul 141).
- 9 Metoda generală 4;
Materie primă II: 226;
- 11 Purificare: Triturare din dietileter;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 192,3; 151,1; 142,8; 137,8; 135,8; 132,7; 132,1; 129,8; 127,7;
- 13 127,0; 126,9; 126,7; 125,3; 119,1; 116,4; 113,3.
Exemplul 42. 4-(2-aminofenilamino)-4'-(1-metilbutoxi)benzofenonă (Compusul 142).
- 15 Metoda generală 4;
Materie primă II: 229;
- 17 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 194,2; 161,4; 149,5; 142,8; 132,5; 132,1; 130,7; 128,5; 127,2;
- 19 126,6; 126,2; 119,1; 116,3; 114,8; 113,2; 73,7; 38,5; 19,7; 18,7; 14,0.
Exemplul 43. 4-(2-aminofenilamino)-3'-(trifluorometil)benzofenonă (Compusul 143).
- 21 Metoda generală 4;
Materie primă II: 232;
- 23 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 193,6; 150,5; 142,9; 139,6; 132,9; 132,6; 130,7; 128,7; 127,9;
- 25 127,6; 127,0; 126,9; 126,2; 125,6; 123,8; 119,2; 116,4; 113,3.
Exemplul 44. 4'-(2-aminofenilamino)-2-3-dimetoxibenzofenonă (Compusul 144).
- 27 Metoda generală 4;
Materie primă II: 230;
- 29 Purificare: Cristalizare din metanol;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 194,3; 152,7; 150,4; 146,5; 142,8; 135,1; 132,6; 128,1; 127,3;
- 31 126,8; 125,7; 123,9; 120,3; 119,1; 116,3; 113,6; 113,1; 61,8; 55,9.
Exemplul 45. 4-(2-aminofenilamino)-3'-butoxibenzofenonă (Compusul 145).
- 33 Metoda generală 4;
Materie primă II: 231;
- 35 Purificare: Cristalizare, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 195,1; 159,0; 150,0; 142,8; 140,1; 132,8; 129,0; 127,9; 127,3;
- 37 126,8; 125,9; 122,0; 119,1; 118,3; 116,4; 114,8; 113,2; 67,9; 31,3; 19,2; 13,8.
Exemplul 46. 4-(2-aminofenilamino)-4'-etoxibenzofenonă (Compusul 146).
- 39 Metoda generală 4;
Materie primă II: 235;
- 41 Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 194,2; 162,0; 149,5; 142,8; 132,5; 132,0; 131,0; 128,5; 127,2;
- 43 126,2; 119,1; 116,3; 113,8; 113,2; 63,7; 14,7.
Exemplul 47. 4'-(2-aminofenilamino)-3,5-diclorobenzofenonă (Compusul 147).
- 45 Metoda generală 4;
Materie primă II: 233;
- 47 Purificare: Cristalizare din etanol;
¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 190,4; 151,7; 143,7; 142,2; 134,1; 132,4; 130,3; 127,1; 126,3;
- 49 125,9; 124,4; 124,0; 116,3; 115,5; 112,6.

RO 120195 B1

Exemplul 48. 4-(2-aminofenilamino)-4'-benziloxibenzofenonă (Compusul 148).	1
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 234;	3
Purificare: Cristalizare din etanol;	
¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 194,1; 161,7; 149,6; 142,8; 136,4; 132,5; 132,0; 131,4; 128,7;	5
128,4; 128,2; 127,5; 127,2; 126,6; 126,1; 119,1; 116,3; 114,2; 113,2; 70,1.	
Exemplul 49. 4'-(2-aminofenilamino)-3-metoxi-metilbenzofenonă (Compusul 149).	7
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 237;	9
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 195,0; 157,7; 149,8; 142,8; 137,5; 132,7; 131,1; 129,8; 128,2;	11
127,3; 126,7; 126,0; 122,6; 119,1; 116,3; 113,2; 110,6; 55,4; 16,4.	
Exemplul 50. 4-(4-amino-2-clorofenilamino)-benzofenonă (Compusul 150).	13
Metoda generală 3;	
Materie primă II: 236;	15
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 3:7;	
Punct de topire: 133...134°C;	17
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 8,25 (bs, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,04 (d, 1H),	
6,74 (d, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H), 5,40 (bs, 2H).	19
Exemplul 51. 4-(2-aminofenilamino)-4'-metoxibenzofenonă (Compusul 151).	
Metoda generală 4;	21
Materie primă II: 239;	
Purificare: Triturare din dietileter;	23
¹³ C -RMN (CDCl ₃): δ 194,2; 162,5; 149,6; 142,8; 132,5; 132,0; 131,2; 128,4; 127,2;	
126,6; 126,1; 119,1; 116,3; 113,4; 113,2; 55,4.	25
Exemplul 52. 4-(2-aminofenilamino)-2-clorobenzofenonă (Compusul 152).	
Metoda generală 4;	27
Materie primă II: 238;	
Purificare: Triturare din dietileter;	29
¹³ C RMN (CDCl ₃): δ 194,9; 148,9; 142,9; 137,9; 134,1; 132,9; 132,3; 130,0; 128,3;	
127,9; 127,5; 126,8; 125,6; 119,2; 116,4; 115,1; 111,9.	31
Exemplul 53. 4-(2-aminofenilamino)-3-metilbenzofenonă (Compusul 153).	
Metoda generală 4;	33
Materie primă II: 240;	
¹³ C RMN (CDCl ₃): δ 195,4; 148,2; 142,9; 138,9; 133,1; 131,4; 131,1; 129,6; 128,0;	35
127,6; 127,4; 127,2; 126,0; 121,9; 119,2; 116,3; 111,2; 17,5.	
Exemplul 54. 4-(2-aminofenilamino)-3'-fenilbenzofenonă (Compusul 154).	37
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 242;	39
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent clorură de metilen;	
¹³ C RMN (CDCl ₃): δ 195,1; 150,0; 142,8; 141,1; 140,4; 139,4; 132,9; 130,1; 128,9;	41
128,6; 128,4; 128,2; 127,9; 127,7; 127,4; 127,2; 126,8; 125,8; 119,2; 116,4; 113,2.	
Exemplul 55. 4-(2-aminofenilamino)-2'-fenilbenzofenonă (Compusul 155).	43
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 241;	45
Purificare: Cristalizare din clorură de metilen;	
Punct de topire: 195...196°C;	47
¹³ C RMN (DMSO-d ₆): δ 194,9; 151,1; 143,5; 140,1; 139,5; 139,5; 131,8; 129,8; 129,4;	
128,4; 128,2; 127,7; 127,0; 126,9; 126,0; 125,8; 125,6; 124,6; 116,3; 115,4; 112,3.	49

RO 120195 B1

- 1 **Exemplul 56.** 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 156).
Metoda generală 4;
- 3 Materie primă II: 243;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4, urmată de
- 5 triturare din dietileter;
Punct de topire: 113...116°C;
- 7 ¹³C RMN (CDCl₃): δ 196,5; 149,5; 142,9; 139,3; 137,7; 135,2; 133,7; 131,2; 130,7;
129,5; 128,2; 127,7; 126,9; 125,3; 119,2; 116,4; 115,3; 111,8; 20,4.
- 9 **Exemplul 57.** 4-(2-aminofenilamino)-4'-fenilbenzofenonă (Compusul 157).
Metoda generală 4;
- 11 Materie primă II: 245;
Purificare: Triturare din clorură de metilen;
- 13 Punct de topire: 179...182°C;
¹³C RMN (DMSO-d₆): δ 193,0; 151,0; 143,6; 142,8; 139,1; 137,4; 132,1; 129,7; 129,0;
- 15 128,0; 126,8; 126,4; 126,0; 125,7; 125,3; 124,8; 116,3; 115,4; 112,5.
Exemplul 58. 4-(2-amino-5-hidroxifenilamino)-benzofenonă (Compusul 158).
- 17 Metoda generală 3;
Materie primă II: 266;
- 19 Purificare: Cristalizare din eter sub formă de clorhidrat;
Punct de topire: > 240°C (clorhidrat);
- 21 ¹H RMN (DMSO-d₆): (clorhidrat) δ 9,98 (bs, 2H), 9,87 (bs, 2H), 9,01 (s, 1H), 7,75 -
7,59 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H).
- 23 **Exemplul 59.** 4-(2-aminofenilamino)-2'-hidroxibenzofenonă (Compusul 159).
Metoda generală 4
- 25 Materie primă II: 247
Purificare: Cristalizare din dietileter
- 27 ¹³C RMN (CDCl₃): δ 199,3; 162,7; 149,8; 142,9; 135,4; 133,1; 132,3; 128,0; 127,4;
126,8; 125,8; 119,7; 119,2; 118,4; 118,2; 116,4; 113,3.
- 29 **Exemplul 60.** 4-(4-aminofenilamino)-2'-metilbenzofenonă (Compusul 160).
Metoda generală 4;
- 31 Materie primă II: 246;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:1, urmată de
- 33 triturare cu dietileter;
Punct de topire: 143...144°C;
- 35 ¹³C- RMN (CDCl₃): δ 196,9; 151,1; 143,9; 139,9; 135,8; 132,7; 130,9; 130,6; 129,3;
127,6; 125,4; 125,1; 115,9; 112,8; 19,7.
- 37 **Exemplul 61.** 4-(4-aminofenilamino)-3'-cianobenzofenonă (Compusul 161).
Metoda generală 4;
- 39 Materie primă II: 244;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:1, urmată de
- 41 triturare cu clorură de metilen;
Punct de topire: 146...149°C;
- 43 ¹³C- RMN (CDCl₃): δ 192,6; 150,8; 142,9; 140,0; 134,5; 133,4; 133,0; 132,9; 129,2;
127,7; 127,0; 126,5; 125,4; 119,2; 118,2; 116,4; 113,4; 112,5.

RO 120195 B1

Exemplul 62. 4-(4-aminofenilamino)-2'-fenoximetilbenzofenonă (Compusul 162).	1
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 249;	3
Purificare: Triturare cu dietileter;	
Punct de topire: 156...159°C;	5
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 195,9;158,5; 150,5; 142,8; 138,4; 136,3; 132,9; 130,0; 129,3; 128,4; 128,2; 128,1; 127,5; 127,0; 126,8; 125,7; 120,9; 119,2; 116,4; 114,9; 113,2; 67,4.	7
Exemplul 63. 4-(4-aminofenilamino)-2'-bromobenzofenonă (Compusul 163).	
Metoda generală 4;	9
Materie primă II: 250;	
Punct de topire: 156...161°C;	11
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 194,0; 150,9; 142,8; 141,5; 133,0; 132,9; 130,5; 128,6; 127,5; 127,0; 127,0; 126,7; 125,4; 119,4; 119,1; 116,4; 113,3.	13
Exemplul 64. 4'-(2-aminofenilamino)-2,3,5,6-tetrametilbenzofenonă (Compusul 164).	
Metoda generală 4;	15
Materie primă II: 251;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 199,7; 150,6; 142,8; 140,5; 134,0; 132,0; 131,4; 129,6; 128,6; 127,4; 126,9; 125,7; 119,1; 116,3; 113,4; 19,5; 16,3.	17
Exemplul 65. 4 -(2-aminofenilamino)-2'-etilbenzofenonă (Compusul 165).	19
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 248;	21
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 197,1; 150,5; 142,8; 142,2; 139,4; 132,7; 129,5; 129,1; 128,4; 127,6; 127,4; 126,9; 125,7; 125,1; 119,1; 116,4; 113,2; 26,3; 15,8.	23
Exemplul 66. 4 -(3-aminofenilamino)-benzofenonă (Compusul 166).	25
Metoda generală 4;	
Materie primă II: mangler;	27
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 195,2; 148,2; 147,7; 141,7; 138,7; 132,7; 131,5; 130,3; 129,6; 128,5; 128,1; 114,6; 110,8; 110,3; 106,9.	29
Exemplul 67. 4 -(4-aminofenilamino)-2'-hidroxibenzofenonă (Compusul 167).	31
Metoda generală 4;	
Materie primă II: mangler;	33
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 199,1;162,6; 150,5; 143,8; 135,2; 133,1; 132,4; 131,1; 127,3; 125,3; 119,8; 118,3; 118,1; 116,0; 112,8.	35
Exemplul 68. 4 -(2-aminofenilamino)-2'-3'-dimetilbenzofenonă (Compusul 168).	37
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 253;	39
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 197,3; 148,7; 142,9; 139,8; 135,9; 132,7; 131,1; 130,6; 129,3; 128,0; 127,7; 127,5; 127,3; 125,8; 125,1; 121,9; 119,2; 116,4; 111,3; 19,7; 17,5.	41
Exemplul 69. 4 -(2-aminofenilamino)-3-metoxi-2'-metilbenzofenonă (Compusul 169).	43
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 252;	45
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 197,1; 146,6; 142,9; 140,8; 139,8; 135,8; 130,6; 129,3; 127,6; 127,5; 127,4; 127,2; 126,9; 125,4; 125,0; 119,0; 116,2; 109,9; 109,6; 55,8; 19,7.	47

RO 120195 B1

Exemplul 70. 4-(2-aminofenilamino)-2-metoxi-2'-metilbenzofenonă (Compusul 170).

Unei soluții de 2-metoxi-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 255, 1,02 g, 2,8 mmol) în metanol (10 ml), i s-a adăugat, sub argon, formiat de amoniu (0,80 g, 13 mmol) și 10% paladiu pe cărbune (0,16 g). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei, timp de 16 h. Amestecul a fost filtrat prin Celite® și evaporat în vid. Reziduul a fost tratat cu apă (50 ml) și extras cu clorură de metilen (2x50 ml). Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată și evaporată în vid, pentru a rezulta produsul brut, care a fost în continuare purificat prin cromatografie, utilizând drept eluent, acetat de etil/pentan 1:1;

Punct de topire: 122...125°C;

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 196,5; 161,8; 151,4; 142,8; 1411,8; 135,9; 134,9; 130,5; 129,2; 127,9; 127,3; 126,7; 125,8; 125,0; 119,1; 116,4; 105,9; 97,0; 55,5; 19,9.

Exemplul 71. 4-(2-aminofenilamino)-2'-terț-butoxibenzofenonă (Compusul 171).

Compusul dorit a fost obținut urmând metoda din exemplul 70, dar utilizând 2-terț-butoxi-4'-(2-nitrofenilamino)-benzofenonă (Compusul 256) în locul 2-metoxi-2'-metil-4-(2-nitrofenilamino)benzofenonă (Compusul 255).

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 195,7; 153,3; 149,9; 142,6; 135,7; 132,5; 130,4; 129,4; 128,9; 127,1; 126,5; 126,1; 123,0; 122,8; 119,1; 116,4; 113,1; 80,1; 28,9.

Exemplul 72. 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-(trifluorometil)benzofenonă (Compusul 172).

Metoda generală 4;

Materie primă II: 257;

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;

Punct de topire: 128...129°C;

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 192,8; 150,6; 143,0; 140,2; 16,7; 135,3; 131,4; 129,8; 128,4; 128,0; 128,0; 127,2; 126,8; 125,6; 124,7; 123,7; 119,2; 116,5; 115,5; 111,6.

Exemplul 73. N-(2-(4-(2-metilbenzil)-3-clorofenilamino)fenil)carbamate de etil (Compusul 173).

Metoda generală 6, dar înlocuind iodura de metil cu cloroformiatul de etil;

Materie primă I: 156;

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 196,6; 154,1; 149,1; 139,1; 138,0; 135,0; 133,5; 133,4; 131,3; 130,9; 130,5; 129,7; 129,2; 126,9; 126,0; 125,4; 124,9; 121,7; 116,1; 112,5; 61,7; 20,5; 14,5.

Exemplul 74. 4'-(2-aminofenilamino)-3'-cloro-4-metoxi-2,6-dimetilbenzofenonă (Compusul 174).

Metoda generală 4;

Materie primă II: 259;

Purificare: Cristalizare din dietileter;

Punct de topire: 158...159°C;

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 197,1; 159,6; 150,1; 142,9; 136,6; 136,0; 134,6; 134,0; 127,8; 127,2; 127,0; 125,0; 119,2; 116,4; 115,9; 113,1; 111,8; 55,1; 20,0.

Exemplul 75. 4-(4-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 175).

Metoda generală 4;

Materie primă II: 261;

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 194,8; 151,2; 145,9; 139,8; 135,9; 134,0; 130,8; 130,2; 128,3; 128,1; 125,5; 124,6; 124,4; 114,5; 113,5; 110,5; 19,5.

RO 120195 B1

Exemplul 76. 4-(4-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 175).	1
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 261;	3
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;	
¹³ C- RMN (DMSO-d ₆): δ 194,6; 155,9; 150,1; 142,7; 132,9; 132,5; 130,9; 130,2;	5
129,2; 128,7; 127,2; 126,6; 126,0; 120,7; 119,1; 116,9; 116,3; 113,1; 112,9; 69,1.	
Exemplul 77. 4-(2-amino-4-metilfenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 177).	7
Metoda generală 4;	9
Materie primă II: 260;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 195,7; 150,0; 142,9; 139,5; 137,9; 137,7; 135,3; 133,8; 131,2;	11
130,6; 129,5; 128,0; 127,3; 125,3; 122,5; 120,0; 116,9; 115,1; 111,5; 21,2; 20,4.	
Exemplul 78. 4-(4-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metoxibenzofenonă (Compusul 178).	13
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 262;	15
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
Punct de topire 67...69°C;	17
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 193,7; 158,1; 149,2; 142,8; 135,0; 133,6; 132,5; 130,4; 129,9;	19
128,7; 127,5; 126,7; 125,5; 120,5; 119,1; 116,4; 115,2; 111,8; 111,6; 55,9.	
Exemplul 79. 3-alil-4'-(2-aminofenilamino)-2-hidroxibenzofenonă (Compusul 179).	21
Metoda generală 4;	
Materie primă II: 258;	
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:9;	23
Punct de topire 67...69°C;	
¹³ C- RMN (DMSO-d ₆): δ 197,5; 158,1; 151,2; 143,8; 136,4; 132,2; 130,2; 128,3;	25
126,2; 125,9; 125,5; 124,8; 120,7; 118,5; 116,5; 116,0; 115,5; 112,5; 33,2.	
Exemplul 80. 4'-(2-aminofenilamino)-2'-cloro-2,4,5-trifluorobenzofenonă (Compusul 180).	27
Metoda generală 4;	29
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:3;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 184,3; 154,9; 151,1; 147,5; 147,4; 143,0; 136,5; 134,8; 128,1;	31
127,3; 125,7; 124,4; 120,7; 119,2; 118,4; 116,5; 115,5; 112,0; 111,4.	
Exemplul 81. 2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-(2-metilbenzoil)-3-clorofenilamino) fenil) acetamidă (Compusul 181).	33
Unei soluții reci (gheață/apă) de 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 156, 1,0 g, 3,0 mmol) și piridină (0,4 ml, 4,5 mmol) în clorură de metilen (10 ml), i s-a adăugat anhidrida acidului trifluoracetic (0,46 ml, 1,1 mmol). După agitare timp de 30 min, amestecul de reacție a fost turnat în apă și extras cu acetat de etil (2 x 50 ml). Faza organică a fost uscată (MgSO ₄), filtrată și evaporată, rezultând produsul aproape pur.	35
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:2;	
¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 196,8; 155,2; 148,5; 138,6; 138,2; 134,9; 133,3; 131,8; 131,4;	41
131,2; 130,9; 130,2; 129,9; 127,6; 127,3; 126,4; 125,4; 122,9; 116,5; 115,6; 112,9; 20,5.	
Exemplul 82. 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2',6'-dimetilbenzofenonă (Compusul 182).	43
Metoda generală 4;	45
Materie primă II: 264;	

RO 120195 B1

Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:4;
Punct de topire: 139...140°C;
¹³C- RMN (CDCl₃): δ 197,2; 150,4; 142,9; 141,1; 136,3; 135,0; 134,2; 128,6; 127,9; 127,6; 127,1; 126,0; 124,8; 119,1; 116,4; 116,1; 111,7; 19,5.

Exemplul 83. 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-4'-fluoro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 183).

Metoda generală 4;
Materie primă II: 265;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 1:3;
Punct de topire: 152...154°C;
¹³C- RMN (CDCl₃): δ 195,3; 163,9; 149,5; 142,9; 141,5; 135,4; 135,0; 133,4; 132,3; 128,4; 127,7; 126,9; 125,3; 119,2; 118,1; 116,4; 115,3; 112,3; 111,9; 20,7.

Exemplul 84. 3-(2-(4-(2-metilbenzoil)-3-clorofenilamino)fenil-1,1-dimetiluree (Compusul 184).

Un amestec de 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă (Compusul 156, 1,2 g, 3,5 mmol), clorură de dimetilcarbamil (0,32 ml, 3,5 mmol) și carbonat de potasiu (1,0 g, 7 mmol) în N,N-dimetilformamidă (20 ml) a fost agitat la temperatura camerei, timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (100 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3x75ml). Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată și evaporată în vid, pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie flash, utilizând ca eluent amestecuri acetat de etil/pentan între 1:9 și 1:1. Triturarea cu dietileter/pentan 1:1 a dus la compusul din titlu, pur.

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 196,3; 150,9; 149,9; 139,8; 138,8; 136,6; 136,4; 133,1; 132,3; 132,0; 131,6; 131,0; 129,1; 127,6; 127,3; 125,7; 123,8; 123,4; 112,7; 109,0; 38,8; 37,1; 21,3.

Exemplul 85. 4-(2-(n-butilaminofenilamino)benzofenonă (Compusul 185).

Metoda generală 6, dar utilizând bromură de n-butil în izopropanol la reflux;
Materie primă I: 101;
Purificare: Cromatografie, utilizând ca eluent acetat de etil/pentan 3:7;
Punct de topire: 88...93°C;
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,03 (bs, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 - 6,66 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,07 (q, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Exemplul 86. N-(4-benzoilfenil)-N,N'-1,2-fenilen-di(2,2,2-trifluoracetamidă)(Compusul 186).

Unei soluții de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,29 g, 1,0 mmol) și piridină (0,25 ml, 3,0 mmol) în clorură de metilen (10 ml), i s-a adăugat anhidrida acidului trifluoracetic (0,30 ml, 2,2 mmol). După agitare timp de 45 min, la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost evaporat în vid. Reziduul a cristalizat la triturare cu apă (10 ml), rezultând compusul din titlu, după filtrare.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,5 - 11,1 (bs, 1H), 7,95 - 7,37 (m, 13H).

Exemplul 87. 2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil)acetamidă (Compusul 187).

Compusul dorit a fost obținut urmând metoda din exemplul 81, dar utilizând 4-(2-aminofenilamino)-benzofenonă (Compusul 101) în locul 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonei (Compusul 156).

Purificare: Triturare din dietileter;

RO 120195 B1

Punct de topire: 187...191°C;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,80 (bs, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 5H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,93 (m, 2H).

Exemplul 88. 1-(2-(4-benzoilfenilamino)fenil-3-n-propiluree (Compusul 188).

Unei soluții de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,58 g, 2 mmol) în toluen (10 ml), i s-a adăugat n-propilizocianat (0,23 ml, 2,4 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit, timp de 4 h, pe baie de abur. După răcirea amestecului de reacție la temperatura camerei, precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu toluen. Produsul brut a fost dizolvat în izopropanol fierbinte și a cristalizat la răcire, rezultând compusul din titlu.

Exemplul 89. N-(2-(4-nenzoilfenilamino)fenil)formamidă (Compusul 189).

O soluție de 4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 0,29 g, 1,0 mmol) în formiat de etil (5,0 ml, 63 mmol) a fost refluxată, timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost evaporat în vid și dizolvat în acetat de etil. Soluția a fost filtrată și evaporată în vid. Reziduul a fost cristalizat, la adăugarea de dietileter, rezultând compusul din titlu pur.

Punct de topire: 122...124°C;

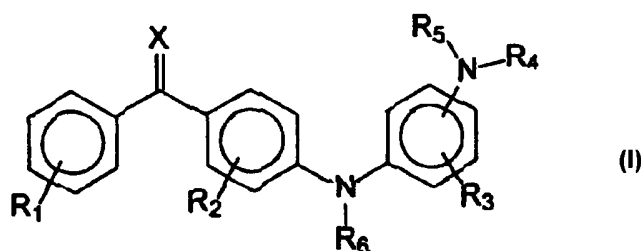
¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 194,6; 144,0; 143,1; 139,3; 136,8; 135,6; 132,8; 132,5; 131,5; 129,6; 128,6; 123,7; 123,0; 122,8; 120,1; 110,9.

Exemplul 90. Formulare pentru cremă.

4-(2-aminofenilamino)benzofenonă (Compusul 101, 10 g) a fost dizolvată în dietilenglicolmonoetileter (350 g) și s-a adăugat apă distilată (350 g). S-au dizolvat în fenoxietanol (6 g) metilparaben (1 g) și propilparaben (0,2 g). Această soluție a fost amestecată cu soluția anterioară de Compus 101. S-au topit într-un vas, la 70 până la 80°C, ulei de parafină (183 g), alcool cetostearilic (50 g) și ARLACEL 49 (50 g). Soluțiile amestecate au fost în mod similar încălzite la 60...70°C și adăugate încet, fazei uleioase topite, sub agitare la viteză mare. Componentii omogenizați au fost răciți la temperatura camerei.

Revendicări

1. Compus cu formula I:



caracterizat prin aceea că R₁ și R₂ reprezintă fiecare unul sau mai mulți substituenți identici sau diferiți, aleși din grupul constând din hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluormetil, amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino sau alcoxycarbonil, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5, cian, carbamoil, fenil sau nitro; R₃ reprezintă hidrogen, halogen, hidroxi, mercapto, trifluormetil, amino, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilamino sau alcoxycarbonil, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5, fenil, cian, carboxi sau carbamoil; R₄, R₅ și R₆ reprezintă fiecare hidrogen, trifluormetil, alchil, carbamoil, alcoxycarbonil, sau alcanol, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5, fenil, cian, carboxi sau carbamoil; R₄, R₅ și R₆ reprezintă fiecare hidrogen, trifluormetil, alchil, carbamoil, alcoxycarbonil sau alcanol, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5; X reprezintă oxigen, N-OH, N-O-alchil, dialcoxi, dialcoxi ciclic, dialchiltio, sau dialchiltio ciclic, al căror conținut în C poate fi între 1 și 5; și sărurile cu acizi acceptabili din punct de vedere farmaceutic, netoxici.

RO 120195 B1

2. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 și R_6 au semnificațiile definite în revendicarea 1; X reprezintă oxigen, N-OH sau N-O-alkil, al cărui conținut în C poate fi între 1 și 5; și sărurile cu acizi acceptabili din punct de vedere farmaceutic, netoxici.

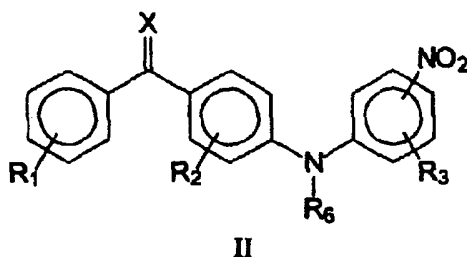
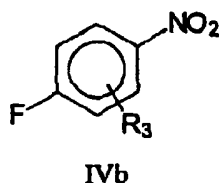
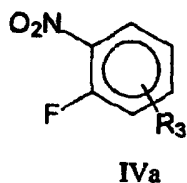
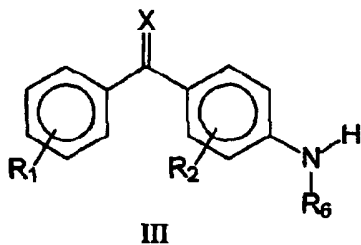
3. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** sarea este aleasă din grupul constând din săruri formate cu acidul clorhidric, bromhidric și iodhidric, acid fosforic, acid sulfuric, acid azotic, acid *p*-toluensulfonic, acid metansulfonic, acid formic, acid acetic, acid propionic, acid citric, acid tartric și acid maleic.

4. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este ales din grupul constând din:

- 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-metilbenzofenonă;
 - 4-(2-aminofenilamino)-2-metoxi-2'-metilbenzofenonă;
 - 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-(trifluormetil)benzofenonă;
 - N-(2-(4-(2-metilbenzoi)-3-clorofenilamino)fenil)carbamate de etil;
 - 4'-(2-aminofenilamino)-3'-cloro-4-metoxi-2,6-dimetilbenzofenonă;
 - 2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-(2-metilbenzoi)-3-clorofenilamino)fenil)acetamidă;
 - 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-2'-6'-dimetilbenzofenonă; și
 - 4-(2-aminofenilamino)-2-cloro-4'-fluoro-2'-metilbenzofenonă;
- și sărurile lor.

5. Procedeu pentru producerea unui compus cu formula I, definit la revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**

a) un compus cu formula III este cuplat cu un compus cu formula IVa sau IVb, într-un solvent, cum ar fi dimetilsulfoxid, în prezența unei baze, cum ar fi *terț*-butoxid de potasiu, pentru a da un compus cu formula II:



RO 120195 B1

- în care X , R_1 , R_2 , R_3 și R_6 sunt definiți în revendicarea 1; 1
- b) un compus cu formula II este redus cu un agent reducător adecvat, cum ar fi 3
clorură stanoasă, pentru a forma produsul dorit, cu formula I, definit în revendicarea 1.
6. Preparat farmaceutic, conținând un compus conform oricăreia din revendicările 5
1...4, într-o cantitate de 0,1 până la 100% și agenți auxiliari, necesari.
7. Utilizarea unui compus, conform revendicării 1, la fabricarea unui medicament 7
pentru tratamentul și profilaxia astmului, alergiei, artritei reumatoide, spondiloartritei, gutei,
aterosclerozei, bolii de inflamare cronică a intestinelor, tulburări proliferative și inflamatorii 9
ale pielii, ca psoriazisul și dermatita atopică.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci