



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 01076

(22) Data de depozit: 10/12/2018

(41) Data publicării cererii:  
30/07/2020 BOPI nr. 7/2020

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF  
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ  
NR.14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;  
• CAPROIU MIRON TEODOR,  
ALEEA BĂIUȚ NR. 13, AP. 12, BL. A34,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) DERIVAȚI DE ANILINĂ ȘI PROCEDEU DE PREPARARE  
A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de anilină, utilizați ca intermediari în sinteza de piperazinil-fenil oxazolidinone cu acțiune antimicrobiană, și la un procedeu de obținere a acestora. Derivații de anilină, conform invenției, au structura chimică corespunzătoare formulei generale I, în care R<sub>1</sub> este metil sau hidrogen, iar n este 0 sau 1. Procedeu conform invenției constă în reacția 3,4-difluoronitrobenzenului cu un heterociclu de tip

3-metilpiperazină sau 3,5-dimetilpiperazină în mediu de etanol, timp de 5 h, la temperatura de 50°C, reducerea nitroderivatului substituit și tratarea anilinei heterociclic substituite cu cloroformiat de benzil la un raport molar anilină heterociclic substituită: carbonat acid de sodiu: cloroformiat de benzil de 1:5,2:2,64.

Revendicări: 5



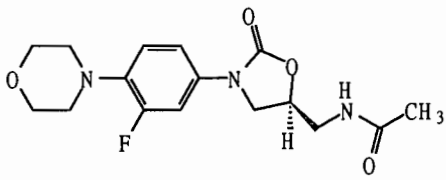
OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
 Cerere de brevet de invenție  
 Nr. a 2018 01076  
 Data depozit ... 10 - 12 - 2018

Derivati de anilina si procedeu de preparare a acestora

Inventia se refera la derivati de anilina, intermediari in sinteza de oxazolidinone si procedeu de preparare a acestora.

Bolile infecțioase sunt a doua cauza de deces la nivel mondial [World Health Organization: The world health report 2004 - changing history <http://www.who.int/whr/2004/en/index.html>]. Tratatamentul bolilor infecțioase devine mai dificil atunci cand patogeni comuni, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* si *Pseudomonas aeruginosa* dezvoltă rezistența la medicamente care au fost la un moment dat eficiente. Antibioticele reprezintă o clasă specială de agenți terapeutici a căror utilizare greșită afectează nu numai fiecare pacient individual dar și întreaga comunitate. Acest lucru se datorează și faptului că, la un moment dat după introducerea pe scară largă și utilizarea de antibiotice noi, apar aproape inevitabil bacterii rezistente la antibiotice, care apar în valuri semnificative (atât în populațiile veterinare cât și umane).

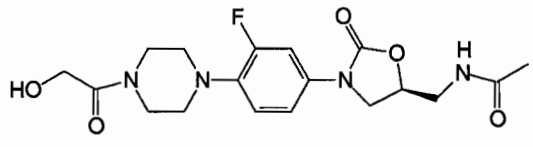
In anul 1999 este lansat pe piața linezolidul [J. Med. Chem. 1996,39,673-679].



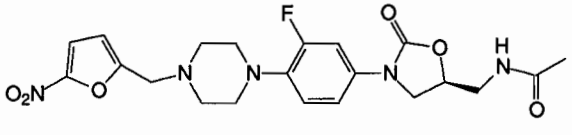
**Linezolid**

Descoperirea Linezolidului a impulsionat eforturile de a descoperi noi agenți cu activitate antimicrobiană din clasa oxazolidinonelor.

Au fost sintetizate o serie de "piperazinin-fenil-oxazolidinone: Eperezolid [WO 9323384] și Ranbezolid [WO 0206278; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005]

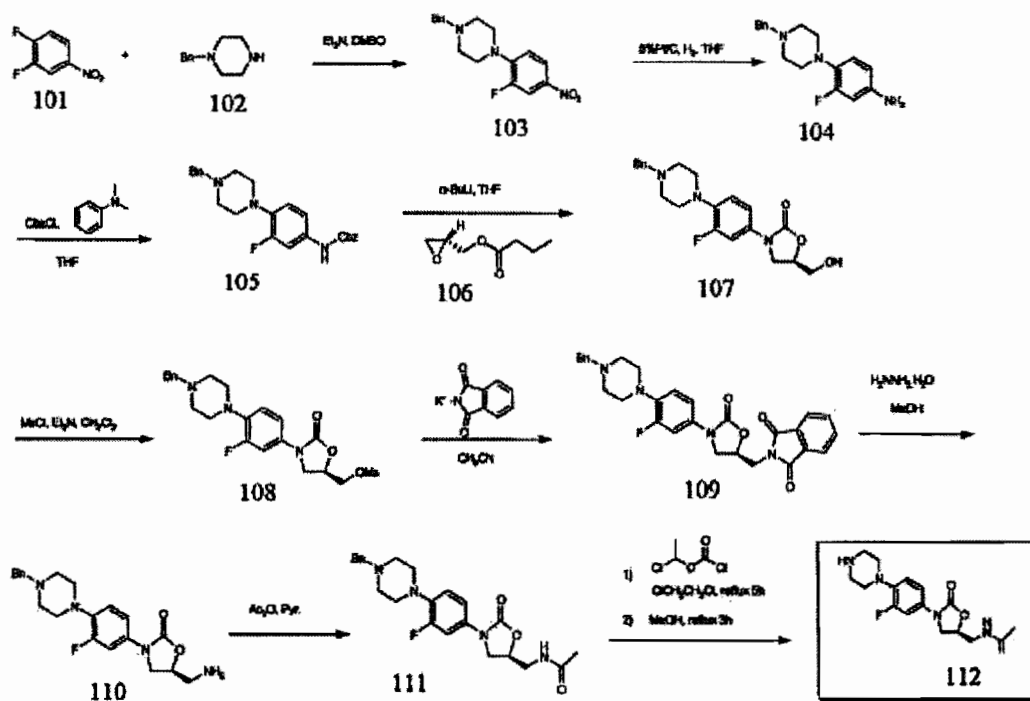


**Eperezolid**



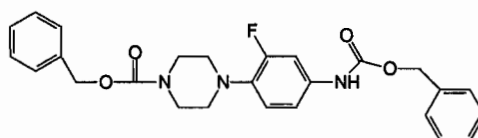
**Ranbezolid**

Etapele de sinteza a piperazinil-fenil-oxazolidinonelor implica si etapa de formare a unui derivat de anilina (105) conform Schemei Nr. 1 [WO 2005/036169]

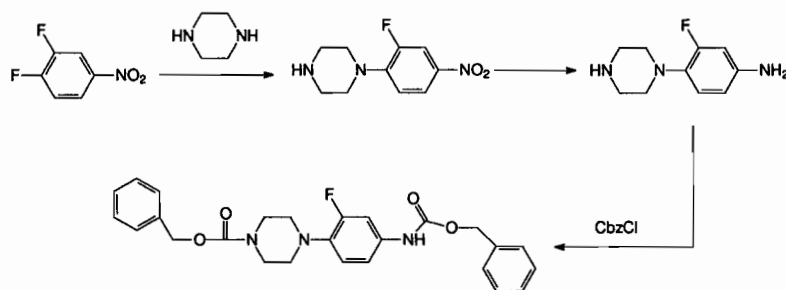


Schema Nr.1

Se cunoaste de asemenea din J. Med. Chem. 1996,39,673-679, derivatul de anilina cu urmatoarea formula:

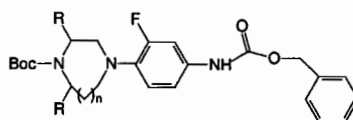


si un procedeu de obtinere a *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxipiperazinil)anilinei, care consta in reactia 3-fluoro-4-piperazinil-anilinei cu cloroformiat de benzil, conform Schemei Nr.2

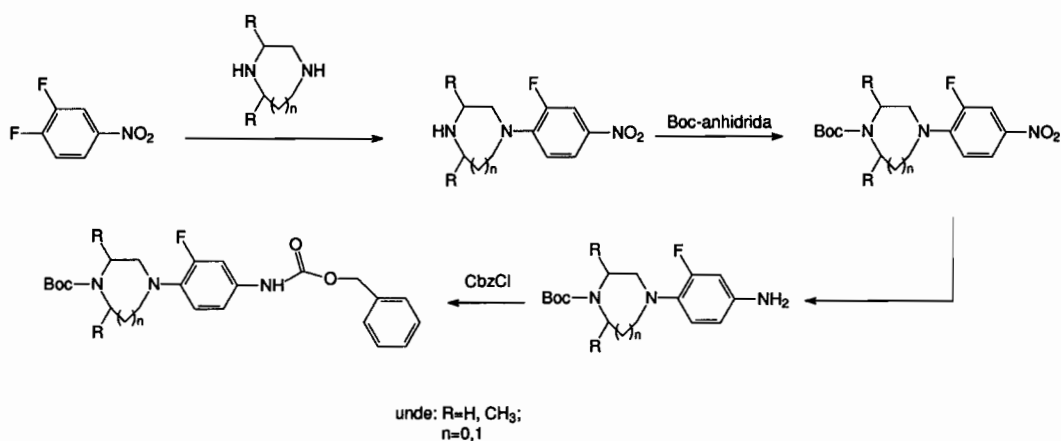


Schema Nr. 2

Se cunosc din WO 9323384, WO 0206278 si din Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, derivatii de anilina cu urmatoarea formula:



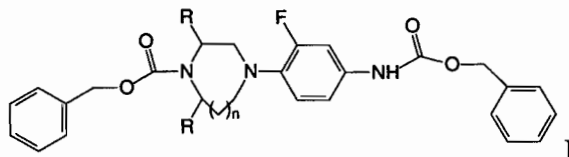
In care R este un atom de hidrogen sau metal iar n este 0 sau 1, si un procedeu de obtinere a derivatilor din prezentati in figura de mai sus, in care, dupa reactia 3,4-difluoro-nitrobenzenului cu heterociclu corespunzator, are loc protejarea atomului de azot din heterociclu cu Boc anhidrida (di-*tert*-butil dicarbonat). Reactia cu cloroformiat de benzil are loc dupa reducerea gruparii nitro, conform Schemei Nr.3.



Schema Nr. 3

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in identificarea unor derivati de anilina, care pot fi utilizati ca intermediari in sinteza de noi piperazinil-fenil oxazolidinone cu actiune antimicrobiana, cu randamente ridicate, printr-o tehnologie curata si usor accesibila.

Prezenta inventie largeste gama derivatilor de anilina cu compusi care corespund formulei generale I:



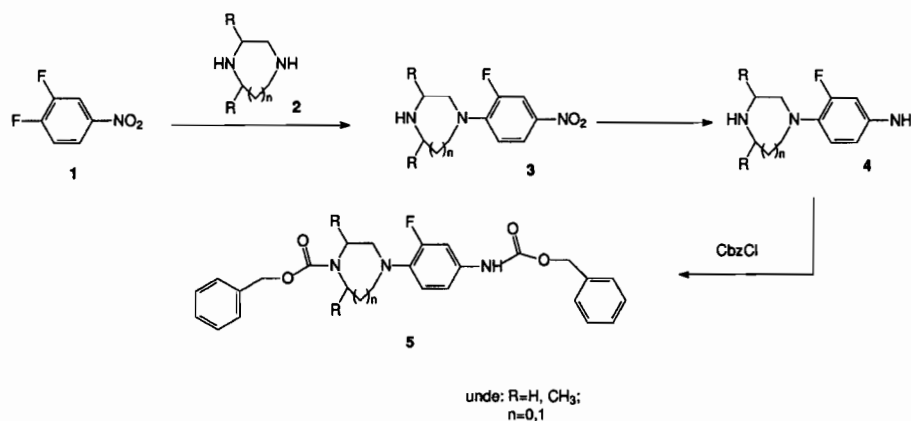
in care R<sub>1</sub> este metil sau hidrogen iar n este 0 sau 1.

Procedeul de obtinere a derivatilor de anilina este reprezentat prin schema de reactii 4, schema ce implica uratoarele faze:

- Faza de obtinere nitroderivatilor (3) prin reactia 3,4-difluoro-nitrobenzenului (1) cu un heterociclu (2) in mediu de metanol la temperatura de 50°C, timp de 5 ore;
- Faza de obtinere a anilinei substituite (4) printr-o reactie de reducere;
- Faza de obtinere a carbamatilor (5) prin reactia anilinei substituite (4) cu cloroformat de benzil;

Prin aplicarea inventiei se obtin urmatoarele avantaje:

- obtinerea de derivati de anilina cu formula I cu randamente ridicate, printr-o tehnologie curata si usor accesibila;
- obtinerea de derivati de anilina cu formula I, intermediari cheie in sinteza unor noi piperazinil-fenil oxazolidinone cu actiune antimicrobiana



Schema de reactie Nr. 4

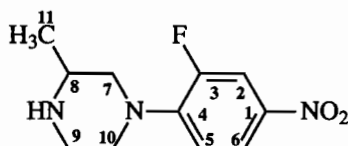
Inventia este ilustrata in continuare prin 3 exemple nelimitative:

### Exemplul 1

#### Sinteza 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-piperazina (ND 7)

0,03 Moli (5 g) 3,4-difluoronitrobenzen se dizolva in 50 ml metanol, dupa care se adauga 0,075 moli (7.5 g) 2-metil-piperazina. Masa de reactie se mentine la temperatura de 50° timp de 5 ore, dupa care

se raceste la 20°C si se concentreaza la evaporatorul rotativ. Reziduul obtinut se dizolva in 50 ml acetat de etil. Solutia obtinuta se spala de doua ori cu cate 50 ml de apa si apoi cu 50 ml solutie saturata de clorura de sodiu. Stratul organic separat se anhidrizeaza pe sulfat de sodiu anhidru apoi se concentraza la rotavaporul rotativ. Produsul brut obtinut se purifica prin recristalizare din metanol. Se obtin 6,82 g 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-piperazina; p.t° 70.2-71.6°C; rand. 95 % .



ND - 7

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz): 7.98(ddd, 1H, H-6, *J*(F-H<sup>6</sup>)=0.8, 2.7, 8.8); 7.90(dd, 1H, H-2, 2.7, *J*(F-H<sup>2</sup>)=13.2 Hz); 6.91(t, 1H, H-5, <sup>4</sup>*J*(F-H<sup>5</sup>)= <sup>3</sup>*J*(H<sup>5</sup>-H<sup>6</sup>)=8.8); 3.58(m, 2H, H-7); 3.15÷2.87(m, 4H, H-9, H-10); 2.57(dd, 1H, H-8, 9.9, 11.8); 1.83(bs, 1H, NH); 1.13(d, 3H, H-11, 6.3).

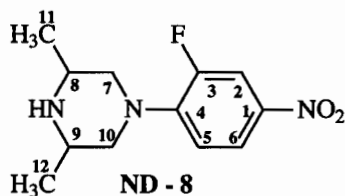
<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 153.03(d, C-3, *J*(F-C<sup>3</sup>)=248.3 Hz); 145.75(d, C-1, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>1</sup>)=8.6 Hz); 141.04(d, C-4, *J*(F-C<sup>4</sup>)=8.2 Hz); 121.12(d, C-5, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>5</sup>)=2.8 Hz); 117.18(d, C-6, <sup>4</sup>*J*(F-C<sup>6</sup>)=4.2 Hz); 112.67(d, C-2, *J*(F-C<sup>2</sup>)=26.5 Hz); 57.15(d, C-7 or C-10, *J*(C<sup>7(10)</sup>-F)=4.9 Hz); 50.56(C-8); 50.05(d, C-7 or C-10, *J*(C<sup>7(10)</sup>-F)=5.2 Hz); 45.76(C-9); 19.68(C-11).

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi:

### Exemplul 1a

#### Sinteza 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-piperazina (ND 8)

Produsul brut obtinut in urma prelucrarii masei de reactie se purifica prin recristalizare din metanol. Se obtin 7,14 g 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-piperazina, p.t. 97,6-100,3°C; rand. 94 %.



ND - 8

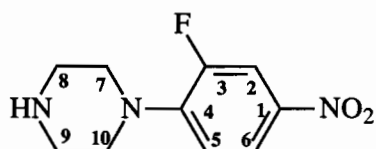
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz): 7.98(ddd, 1H, H-6, *J*(F-H<sup>6</sup>)=0.8, 2.5, 8.8); 7.90(dd, 1H, H-2, 2.5, *J*(F-H<sup>2</sup>)=13.2 Hz); 6.91(t, 1H, H-5, <sup>4</sup>*J*(F-H<sup>5</sup>)= <sup>3</sup>*J*(H<sup>5</sup>-H<sup>6</sup>)=8.8); 3.54(m, 2H, H-7<sub>eq</sub>, H-10<sub>eq</sub> or H-7<sub>ax</sub>, H-10<sub>ax</sub>); 3.09(m, 2H, H-8, H-9); 2.50(m, 2H, H-7<sub>ax</sub>, H-10<sub>ax</sub> or H-7<sub>eq</sub>, H-10<sub>eq</sub>); 1.69(bs, 1H, NH); 1.36(d, 6H, H-11, H-12, 6.3).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 152.83(d, C-3, *J*(F-C<sup>3</sup>)=249.1 Hz); 145.49(d, C-1, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>1</sup>)=8.6 Hz); 140.08(d, C-4, *J*(F-C<sup>4</sup>)=8.2 Hz); 121.40(d, C-5, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>5</sup>)=2.9 Hz); 117.13(d, C-6, <sup>4</sup>*J*(F-C<sup>6</sup>)=4.0 Hz); 112.60(d, C-2, *J*(F-C<sup>2</sup>)=26.3 Hz); 56.35(d, C-7, C-10, *J*(C<sup>7(10)</sup>-F)=4.6 Hz); 50.56(C-8, C-9); 19.53(C-11, C-12).

### Exemplul 1b

#### Sinteza 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-piperazina (ND 2)

Produsul brut obtinut se purifica pe coloana cromatografica utilizand cloroform:metanol 95:5; Se obtin 6,28 g 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-piperazina; p.t. 69-71°C, rand. 93 % .



ND - 2

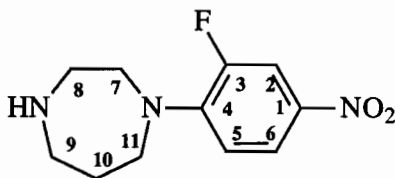
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.98(ddd, 1H, H-6,  $J(\text{F-H}^6)=1.1, 2.5, 8.8$ ); 7.89(dd, 1H, H-2, 2.5,  $J(\text{F-H}^2)=13.2$  Hz); 6.92(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=8.8$ ); 3.28(m, 4H, H-7, H-10); 3.06(m, 4H, H-8, H-9); 2.90(bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 153.06(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=249.1$  Hz); 146.06(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=8.4$  Hz); 140.33(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=8.3$  Hz); 121.06(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=2.9$  Hz); 117.06(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=4.0$  Hz); 112.60(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=26.3$  Hz); 50.83(d, C-7, C-10,  $J(\text{C}^{7(10)}-\text{F})=4.5$  Hz); 45.92(C-8, C-9).

### Exemplul 1c

#### Sinteza 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-homopiperazina (ND 9)

Produsul brut obtinut se purifica pe coloana cromatografica utilizand cloroform:metanol 95:5; Se obtin 6,82 g 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-homopiperazina; p.t. 71-73,3°C, rand. 95 % .



ND - 9

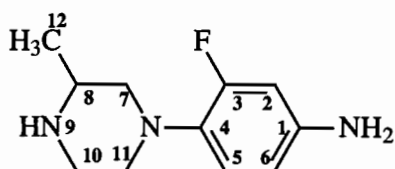
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.98(ddd, 1H, H-6,  $J(\text{F-H}^6)=1.1, 2.5, 9.2$ ); 7.91(dd, 1H, H-2, 2.5,  $J(\text{F-H}^2)=13.2$  Hz); 6.75(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=9.2$ ); 3.66(m, 4H, H-7, H-11); 3.09(m, 2H, H-8); 2.92(m, 2H, H-9); 1.96(qv, 2H, H-10, 5.9).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.97(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=245.4$  Hz); 144.26(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=7.2$  Hz); 137.49(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=8.3$  Hz); 121.59(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=2.9$  Hz); 114.15(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=5.3$  Hz); 113.35(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=28.1$  Hz); 54.64(d, C-7,  $J(\text{C}^7-\text{F})=6.6$  Hz); 50.98(d, C-11,  $J(\text{C}^{11}-\text{F})=5.8$  Hz); 49.30(C-8 or C-9); 48.09(C-8 or C-9); 30.29(C-10).

### Exemplul 2

#### Sinteza 3-Fluoro-4-(3-metil-piperazin-1-il)-anilinei (A7)

La o solutie formata din 0,03 moli (7,18 g) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-piperazina si 100 ml acetona se adauga 0,09 moli format de amoniu si 0,0712 g Pd/C si se agita apoi la 50°C timp de 6 ore. La finalul regimului de reactie, pus in evidenta prin cromatografie pe strat subtire: sistem de eluare: tetrahidrofuran :dioxan:amoniac conc. : 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254 (s-a urmarit disparitia spotului cracteristic nitroderivatului), se raceste masa de reactie la temperatura camerei si se filtreaza. Solutia acetonica, care contine 3-Fluoro-4-(3-metil-piperazin-1-il)-anilina se concentreaza la vid redus si se dizolva in 50 ml acetat de etil, apoi se spala cu apa (2 x 50 ml), apoi cu 50 ml solutie saturata de clorura de sodiu. Dupa anhidrizare pe sulfat de sodiu anh. se concentreaza la presiune redusa. Produsul brut obtinut se purifica pe coloana cromatografica utilizand toluen-acetat: 3:1; Se obtin 5,34 g 3-Fluoro-4-(3-metil-piperazin-1-il)-anilina sub forma de ulei, rand. 85 % .



A - 7

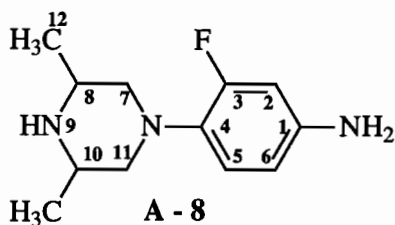
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 6.79(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5) = ^3J(\text{H}^5-\text{H}^6) = 8.9$ ); 6.45÷6.36(m, 2H, H-2, H-6); 3.18÷3.00(m, 6H, H-7, H-10, H-11); 2.57(dd, 1H, H-8, 9.9, 11.8); 1.11(d, 3H, H-11, 6.3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 156.72(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3) = 247.5$  Hz); 142.72(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1) = 10.0$  z); 131.98(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4) = 9.7$  Hz); 120.53(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5) = 4.4$  Hz); 110.63(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6) = 3.0$  Hz); 103.78(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2) = 23.7$  Hz); 59.28(d, C-7 or C-11,  $J(\text{C}^{7(10)}-\text{F}) = 2.1$  Hz); 51.75(d, C-7 or C-11,  $J(\text{C}^{7(10)}-\text{F}) = 2.1$  Hz); 50.74(C-8); 46.04(C-10); 19.68(C-12).

### Exemplul 2a

#### Sinteza 3-Fluoro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-anilinei (A8)

Produsul brut obtinut in urma prelucrarii masei de reactie se purifica pe coloana cromatografica utilizand toluen-acetat: 1:1; Se obtin 5,83 g 3-Fluoro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-anilinei sub forma de ulei, rand. 87 %.



A - 8

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 6.81(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5) = ^3J(\text{H}^5-\text{H}^6) = 9.1$ ); 6.44÷6.35(m, 2H, H-2, H-6); 3.48(t, 2H, H-8, H-9, 6.6); 3.12(m, 2H, H-7<sub>ax</sub>, H-10<sub>ax</sub> or H-7<sub>eq</sub>, H-10<sub>eq</sub>); 2.25(m, 2H, H-7<sub>ax</sub>, H-10<sub>ax</sub> or H-7<sub>eq</sub>, H-10<sub>eq</sub>); 1.10(d, 6H, H-12, 6.3).

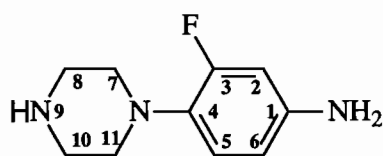


$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 156.70(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=245.1$  Hz); 142.57(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=10.5$  Hz); 131.84(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=9.8$  Hz); 120.60(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=4.3$  Hz); 110.68(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=3.0$  Hz); 103.89(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=24.4$  Hz); 58.52(d, C-7, C-11,  $J(\text{C}^{7(10)}-\text{F})=2.6$  Hz); 50.85(C-8, C-10); 19.66(C-12).

### Exemplul 2b

#### Sinteza 3-Fluoro-4-(piperazin-1-il)-anilinei (A2)

Produsul brut obtinut in urma prelucrării masei de reactie se purifica pe coloana cromatografica utilizand toluen-acetat: 1:1; Se obtin 5,27 g 3-Fluoro-4-(piperazin-1-il)-anilinei sub forma de ulei, rand. 90 %.



A - 2

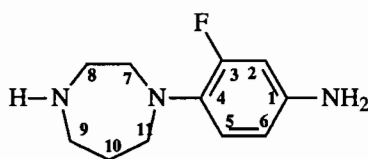
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 6.80(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=9.1$ ); 6.45÷6.36(m, 2H, H-2, H-6); 3.00(m, 4H, H-7, H-11); 2.92(m, 4H, H-8, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 156.74(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=245.6$  Hz); 142.75(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=10.5$  Hz); 132.23(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=10.2$  Hz); 120.47(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=4.4$  Hz); 110.66(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=3.3$  Hz); 103.88(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=23.1$  Hz); 52.58(d, C-7, C-11,  $J(\text{F-C}^{7,11})=2.3$  Hz); 46.15(C-8, C-10).

### Exemplul 2c

#### Sinteza 3-Fluoro-4-(homopiperazin-1-il)-anilinei (A9)

Produsul brut obtinut in urma prelucrării masei de reactie se purifica pe coloana cromatografica utilizand cloroform:metanol : 9:3; Se obtin 5,02 g 3-Fluoro-4-(homopiperazin-1-il)-anilina; p.t. 117,5-120.8°C, rand. 80 %.



A - 9

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{dmsO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 6.75(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=9.1$ ); 6.33(dd, 1H, H-2, 2.0,  $J(\text{F-H}^2)=14.1$  Hz); 6.28(dd, 1H, H-6,  $J(\text{F-H}^6)=2.0, 9.1$ ); 4.46(bs, 3H, NH, deuterable); 3.41(bd, 2H, H-7); 3.08(qv, 4H, H-8, H-11, 4.9); 2.88(bs, 2H, H-9); 1.78(qv, 2H, H-10, 5.7).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{dmsO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 155.71; 155.51(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=238.8$  Hz); 144.38; 143.92(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=10.6$  Hz); 130.25; 130.22(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=6.3$  Hz); 121.24(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=37.3$  Hz); 109.65(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=2.5$  Hz); 102.12; 101.99(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=23.8$  Hz); 55.88; 54.03(C-8); 53.45; 52.47(C-11); 49.08; 46.73(C-9); 47.11; 45.15(C-7); 30.21; 28.63(C-10).

### Exemplul 3

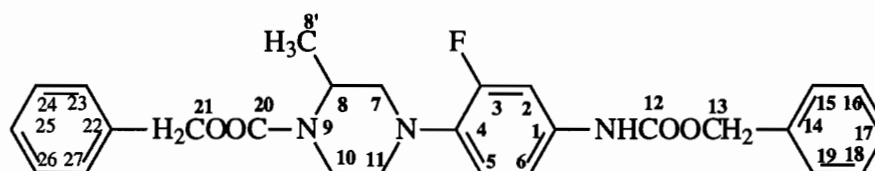
#### Sinteza N-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(N-carbobenzoxi-3-metil-piperazin-1-il)anilinei (C7)

Peste un amestec format din 0,03 moli (6,28 g) 3-Fluoro-4-(3-metil-piperazin-1-il)-anilina, 0,156 moli (13,1 g) carbonat acid de sodiu, 100 ml acetona si 50 ml apa , racit la 0-5°C, se aduga prin picurare 0,0792 moli (13,5 g) cloroformiat de benzil. Dupa adaugarea intregii cantitati de cloroformiat de benzil, se ridica temperatura masei de reactie la temperatura camerei si se agita in continuare la aceeasi temperatura timp de 4 ore. Apoi se toarna masa de reactie peste un amestec format din apa si gheata. Dupa 6 ore se filtreaza precipitatul format. Dupa spalare cu apa si uscare, produsul se recrystalizeaza din acetat de etil:hexan, obtinandu-se 12,17 g *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-3-metil-piperazin-1-il)anilina, spot unic (CSS: sistem de eluare: tetrahidrofuran :dioxan:amoniac conc. : 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254 ), rand. 85%, p.t. 78,3-82°C.

**C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : M= 477,54 g/mol**

Valori teoretice: C: 67,91% H: 5,91% N:8,80%

Valori gasite : C : 68,03% H: 6,00% N:9,00%



**C - 7**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz): 7.42÷7.29(m, 11H, H-2, H<sup>15</sup>÷H<sup>19</sup>, H<sup>23</sup>÷H<sup>27</sup>); 6.96(dd, 1H, H-6, 2.2, 8.8); 6.80(t, 1H, H-5, <sup>4</sup>*J*(F-H<sup>5</sup>)= <sup>3</sup>*J*(H<sup>5</sup>-H<sup>6</sup>)=8.8); 6.82(bs 1H, HN); 5.15(s, 2H, H-21); 4.39(m, 1H, H-8); 3.91(bd, 1H, H-7A(eq or ax), syst. AB, 12.6); 3.33(td, 1H, H-7B, syst. AB, *J*(H<sup>7A</sup>-H<sup>7B</sup>)=*J*(H<sup>7A</sup>-H<sup>8</sup>)=12.6, *J*(H<sup>7B</sup>-H<sup>10</sup>)=3.3); 3.19(bd, 1H, H-11A, syst. AB, 11.5); 3.13(bd, 1H, H-11B, syst. AB, 11.5); 2.80(dd, 1H, H-10A, syst. AB, 3.7, 11.5); 2.70(td, 1H, H-10B, syst. AB, 3.4, 11.5); 1.38(d, 3H, H-8', 5.8).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):155.65(d, C-3, *J*(F-C<sup>3</sup>)=244.9 Hz);155.08(C-12);153.22(C-20);136.63(C-14);136.04(d, C-1, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>1</sup>)=10.6 Hz);135.85(C-22);133.10(d, C-4, *J*(F-C<sup>4</sup>)=10.6 Hz); 128.53(2CH); 128.42(2CH); 128.30(C-17 or C-25); 128.21(2CH); 127.93(C-17 or C-21); 127.75(2CH); 119.42(d, C-5, <sup>3</sup>*J*(F-C<sup>5</sup>)=4.1 Hz); 114.38(d, C-6, <sup>4</sup>*J*(F-C<sup>6</sup>)=3.4 Hz); 107.80(d, C-2, *J*(F-C<sup>2</sup>)=26.6 Hz);67.12(C-13 or C-21); 67.05(C-13 or C-21); 55.82(C-7); 50.40(C-11); 47.46(C-8); 39.36(C-10); 15.65(C-8').

### Exemplul 3a

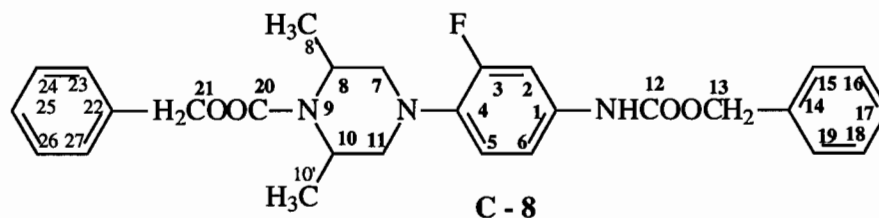
*Sinteza N-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(N-carbobenzoxi-3,5-dimetil-piperazin-1-il)anilinei (C8)*

Produsul brut obtinut in urma prelucrarii masei de reactie se purifica prin recrystalizare din acetat de etil-hexan. Se obtin 11,8 g *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-3,5-dimetil-piperazin-1-il)anilina: rand. 80 %, p.t. 126,4-129,2°C.

**C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : M= 491,56 g/mol**

Valori teoretice: C: 68,42% H: 6,15% N:8,55%

Valori gasite : C : 69,62% H: 6,00% N:8,70%



$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.41÷7.29(m, 11H, H-2,  $\text{H}^{15}\div\text{H}^{19}$ ,  $\text{H}^{23}\div\text{H}^{27}$ ); 6.97(dd, 1H, H-6, 2.2, 8.8); 6.82(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=8.8$ ); 6.72(bs 1H, NH); 5.18(s, 2H, H-21); 5.17(s, 2H, H-12); 4.30(m, 2H, H-8, H-10); 3.12(d, H-7, H-11, *eq* or *ax*, 11.3); 2.82(dd, 2H, H-7, H-11, *eq* or *ax*, 3.9, 11.3); 1.42(d, 6H, H-8', H-10', 6.8).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.89(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=241.3$  Hz); 155.09(C-12); 153.06(C-20); 136.78(C-14); 135.92(C-22); 136.51(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=14.1$  Hz); 133.27(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=16.4$  Hz); 128.54(CH-arom); 128.43(CH-arom); 128.30(C-17 or C-25); 128.23(CH-arom); 127.88(C-25 or C-17); 127.71(CH-arom); 119.52(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=4.4$  Hz); 114.40(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=3.4$  Hz); 107.83(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=47.5$  Hz); 66.95(C-21); 66.87(C-13); 55.59(C-7, C-11); 47.43(C-8, C-10-C-7, C-11); 20.43(C-8', C-10').

### Exemplul 3b

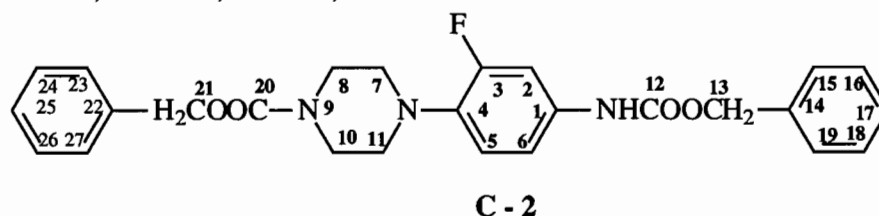
*Sinteza N-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(N-carbobenzoxi-piperazin-1-il)anilina, (C2)*

Produsul brut obtinut in urma prelucrarii masei de reactie se purifica prin recristalizare din acetat de etil-hexan. Se obtin 12,51 g *N-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(N-carbobenzoxi-piperazin-1-il)anilina*: rand. 90 %, p.t. 157-158°C.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ :  $M=463,51$  g/mol

Valori teoretice: C: 67,37% H: 5,65% N:9,07%

Valori gasite : C : 66,77% H: 5,64% N:8,98%



$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 7.41÷7.29(m, 11H, H-2,  $\text{H}^{15}\div\text{H}^{19}$ ,  $\text{H}^{23}\div\text{H}^{27}$ ); 6.97(dd, 1H, H-6, 2.2, 8.8); 6.84(t, 1H, H-5,  $^4J(\text{F-H}^5)=^3J(\text{H}^5-\text{H}^6)=8.8$ ); 6.70(bs 1H, NH); 5.19(s, 2H, H-21); 5.16(s, 2H, H-12); 3.67(bt, 4H, H-7, H-11, 5.1); 2.97(m, 4H, H-8, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.67(d, C-3,  $J(\text{F-C}^3)=242.3$  Hz); 155.12(C-12); 153.18(C-20); 136.58(C-14); 135.87(C-22); 135.60(d, C-1,  $^3J(\text{F-C}^1)=13.8$  Hz); 133.43(d, C-4,  $J(\text{F-C}^4)=11.2$  Hz); 128.62(CH-arom); 128.51(CH-arom); 128.41(C-17 or C-25); 128.32(CH-arom); 128.07(C-25 or C-17); 127.92(CH-arom); 119.53(d, C-5,  $^3J(\text{F-C}^5)=4.8$  Hz); 114.41(d, C-6,  $^4J(\text{F-C}^6)=2.7$  Hz); 107.82(d, C-2,  $J(\text{F-C}^2)=28.8$  Hz); 67.24(C-21); 67.12(C-13); 50.71(C-8, C-10); 43.95(C-7, C-11).

### Exemplul 3c

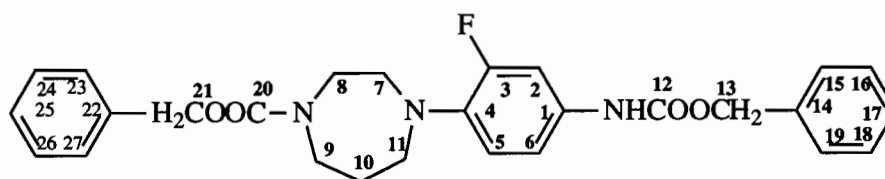
*Sinteza N-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(N-carbobenzoxi-homopiperazin-1-il)anilina (C9)*

Produsul brut obtinut in urma prelucrării masei de reactie se purifica prin recristalizare din acetat de etil-hexan. Se obtin 12,75 g *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-homopiperazin-1-il)anilina: rand. 89 %, p.t. 89,5-91,4°C.

**C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : M= 477,54 g/mol**

Valori teoretice: C: 67,91% H: 5,91% N:8,80%

Valori gasite : C: 68,16% H: 6,03% N:8,97%



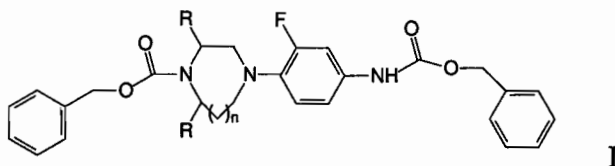
**C - 9**

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, T=298 K): 7.42÷7.29(m, 11H, H-2, H<sup>15</sup>÷H<sup>19</sup>, H<sup>23</sup>÷H<sup>27</sup>); 6.89(dd, 1H, H-6, 2.2, 8.9); 6.79(t, 1H, H-5, <sup>4</sup>J(F-H<sup>5</sup>)= <sup>3</sup>J(H<sup>5</sup>-H<sup>6</sup>)=8.9); 6.65(bs 1H, HN); 5.17(s, 2H, H-13); 5.14(s, 1H, H-21); 5.11(s, 1H, H-21); 3.69÷3.50(m, 4H, H-7, H-11); 3.37÷3.25(m, 4H, H-8, H-9); 1.95(m, 2H, H-10).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 156.02; 155.85(C-20); 154.28(d, C-3, J(F-C<sup>3</sup>)=246.7 Hz); 153.34(C-12); 136.28; 136.81(C-22); 136.00(C-14); 135.72(bs, C-1); 132.07(bs, C-4); 128.61(CH); 128.46(CH); 128.37(C-17 or C-25); 128.30(CH); 127.92(C-17 or C-25); 127.75(CH); 118.94(bs, C-5); 114.68(bs, C-6); 108.23(d, C-2, J(F-C<sup>2</sup>)=22.5 Hz); 67.03(C-13, C-21); 53.32; 53.21(C-8); 52.53(C-9); 48.21; 47.69(C-7); 46.02; 45.97(C-11); 28.27; 27.96(C-10).

## REVEDICARI

1. Derivati de anilina, **caracterizati prin aceea ca** prezinta urmatoarea structura chimica corespunzatoare formulei generale I



in care R<sub>1</sub> este metil sau hidrogen iar n este 0 sau 1.

2. Derivat de anilina, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-3-metil-piperazin-1-il)anilina

3. Derivat de anilina, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-3,5-dimetil-piperazin-1-il)anilina

4. Derivat anilina, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este *N*-Carbobenzoxi-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxi-homopiperazin-1-il)anilina

5. Procedeu de preparare a derivatilor de anilina, definiti in revendicarea 1, in care R este H sau metil iar n este 0 sau 1, **caracterizat prin aceea ca**, are loc prin reactia 3,4-difluoronitrobenzenului cu un heterociclu: 3-metilpiperazina, 3,5-dimetilpiperazina sau homopiperazina, in mediu de metanol, timp de 5 ore la 50°C, reducerea nitroderivatului substituit, si tratarea anilinei heterociclii substituite cu cloroformiat de benzil la un raport molar anilina heterociclii substituita:carbonat acid de sodiu:cloroformiat de benzil = 1:5,2:2,64