



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2017 01128**

(22) Data de depozit: **15/12/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**30/07/2019** BOPI nr. **7/2019**

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

(72) Inventatori:  
• **TĂNASE CONSTANTIN,  
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,  
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ  
NR. 14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **NEGUȚ CĂTĂLINA, BD.LIBERTĂȚII NR.4,  
BL.117, ET.4, AP.11, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **ANALOGI ALIFATICI DE IZONIAZIDĂ (NE)SUBSTITUITĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la analogi alifatici de izoniazidă (ne)substituită, utilizați în sinteza organică fină și drept compuși terapeutici, și la un procedeu de obținere a acestora. Analogii de izoniazidă, conform invenției, sunt de tip bază Schiff, cu structura chimică (III). Procedeul

conform invenției constă în reacția izoniazidei (ne)substituite (I) cu o aldehydă alifatică, un lactol sau o cetonă, de tipul (II).

Revendicări: 6



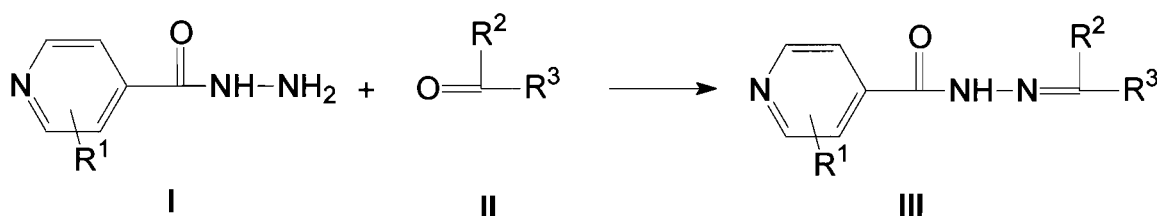
Invenția se referă la analogi alifatici de izoniazidă (ne)substituită și la un procedeu de obținere a acestora.

**Se cunoaște că** izoniazida și analogii structurali ai acesteia prezintă în principal activitate antituberculoasă. Studiile recente arată că analogii structurali ai izoniazidei sunt studiați intens pentru alte activități biologice, ca de ex.: antitumorală, antivirală, vasodilatatoare, antiplachetară, antiinflamatoare, antimalarie, antimicrobiană, antidepresivă, analgezică, etc. [S. Rollas, *Molecules*, 2007, 12, 1910-1939; V. Judge, *Med. Chem. Res.*, 2012, 21, 3940-3957; F. A. R. Rodrigues, *Sci Pharm.* 2014, 82, 21-28].

Sinteza acestora este realizată cel mai des prin reacția izoniazidei cu aldehide sau cetone, rezultând compuși de tip bază Schiff sau, prin reacții ulterioare, compuși în care azotul terminal este inclus într-un heterociclu substituit cu radicali convenabili. Cei mai studiați sunt analogii de izoniazidă cu aldehide sau cetone legate de un inel aromatic, de regulă substituit [R. S. Amim, *J. Braz. Chem. Soc.* 2016, 27(4), 769-777]. Au fost sintetizați analogi de izoniazidă și cu cetone ciclice, ca de ex. cu ciclohexanonă [M. J. Hearn, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, 44, 4169-4178], cu cetone terpenice [A. S. Sokolova, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 105, 263-273; M. A. Bhat, *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 4522-4528], care prezintă activitate antituberculară.

Analogi de izoniazidă, care să conțină un radical alifatic, substituit la finalul lanțului linear aliphatic C<sub>8</sub> cu o grupă de acid 3-hidroxi-2-benzoic sau 3-hidroxi-6-nitro-2-benzoic, au prezentat activitate anti-micobacteriană mai mare decât a izoniazidei [N. B. Swamy, *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 420-424]. Puține alte structuri de analogi izoniazidici, sintetizate de la aldehide sau cetone alifatiche, au fost obținute, iar activitatea biologică a acestora nu a fost semnificativă.

Invenția se referă la analogi de izoniazidă de tip bază Schiff, cu structura chimică III, obținuți prin reacția izoniazidei (ne)substituite (I) cu o aldehydă alifatică, un lactol sau o cetonă, de tipul II (Schema 1):



Schema 1. Sinteza analogilor de izoniazidă III prin reacția izoniazidei (ne)substituite I cu o aldehydă alifatică, un lactol sau o cetonă II.

în care:



$R^1$  este H, o grupă OH, O-alchil, Cl, F, Br,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH-OCR^4$  ( $R^4 = CH_3, CF_3, C_2H_5$  n- sau iso-propil, butil, etc.) în poziția o, m sau p, sau  $R^1 = OMs, OTs, NHMs, NHTs$ ,

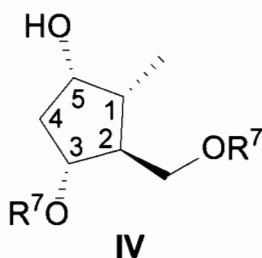
$R^2$  este H, un radical alchil linear sau ramificat, cu unu la 18 atomi de carbon, un ciclu alifatic cu 3 la 8 atomi de carbon, un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 5 la 7 atomi de carbon, un bi- sau policiclu alifatic, aromatic sau heteroaromatic.

$R^3$  este H,

- o grupă  $-(CH_2)_nOR^5$ , în care  $n = 2$  la 18 atomi de carbon, iar  $R^5$  este H, acetyl, trityl, *tert*-butildimetilsilil,

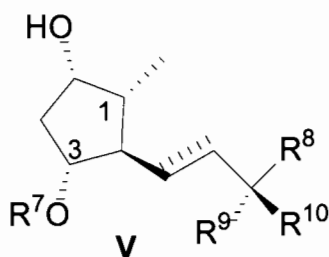
- o grupă  $-(CH_2CH_2-O-CH_2CH_2)_mOR^5$  în care  $m = 2$  la 6, iar  $R^5$  are semnificația de mai sus,

- o grupă  $R^6-CH_2$ , în care  $R^6$  este un radical substituit: ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, un radical aromatic sau heteroaromatic cu unu la 3 inele aromatice de 5 sau 6 atomi, sau un radical IV:



în care  $R^7$  este H, trityl, *tert*-butildimetilsilil, o grupă esterică cu 2 la 18 atomi de carbon, substituită sau nesubstituită cu o grupă OH, o grupă heterociclică cu 1 la 4 heteroatomi,

sau un radical V:



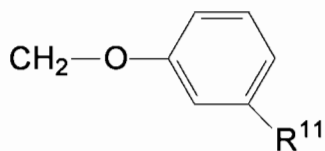
în care, linia punctată din catena laterală formează o dublă legătură sau o legătură simplă, iar grupa  $R^7$  are semnificatia de mai sus

-  $R^8$  este:

- un radical linear  $C_5H_{11}, C_6H_{13}$ , un radical ciclic cu 3 la 6 atomi de carbon, sau un radical alifatic biciclic, sau policiclic

-un radical VI:

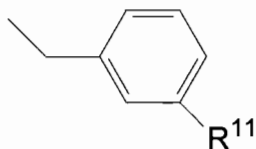




VI

în care R<sup>11</sup> este H, Cl, F, CF<sub>3</sub>

- un radical VII:

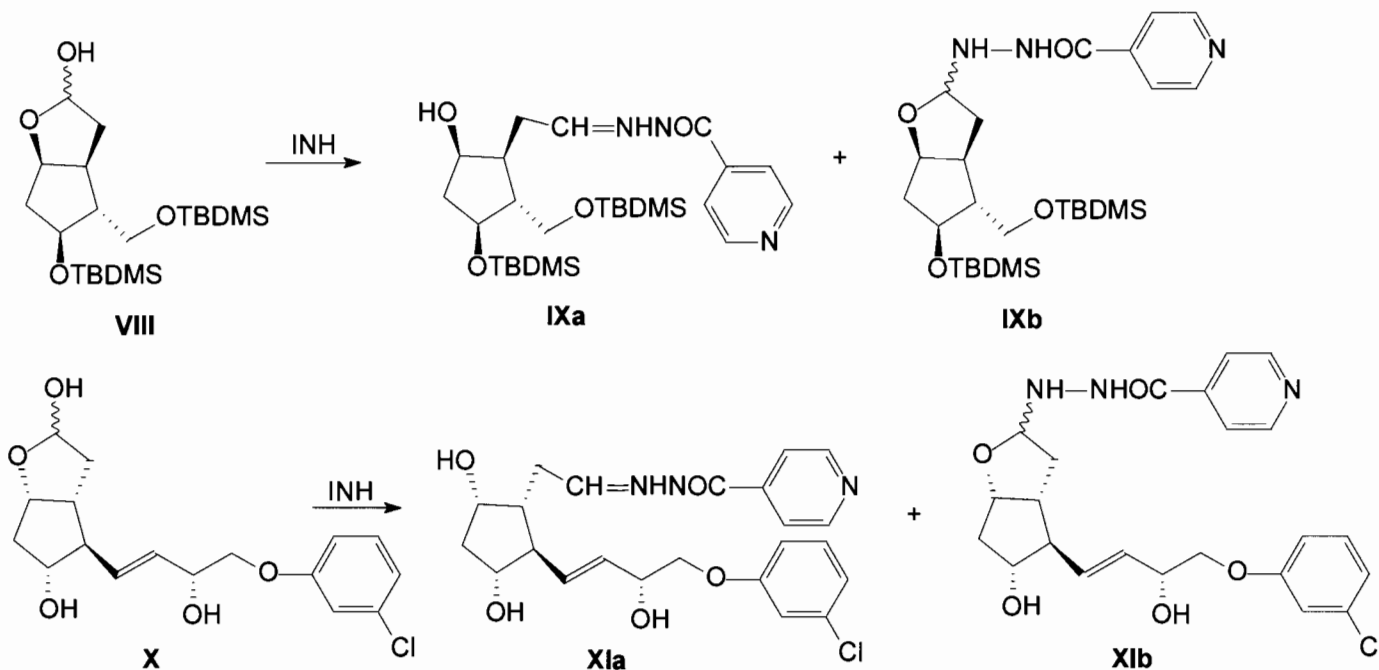


VII

în care R<sup>11</sup> are semnificația de mai sus

-R<sup>9</sup> este OH sau OCH<sub>3</sub>, R<sup>10</sup> este H sau R<sup>10</sup> este H, iar R<sup>9</sup> este OH sau OCH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> este O sau o grupă etilencetal.

entru exemplele 2 și 3, prezentate mai jos, sinteza analogilor de izoniazidă a fost realizată conform Schemei 2, pornind de la intermediarii lactolici VIII și X din sinteza prostaglandinelor și a analogilor structurali ai acestora:



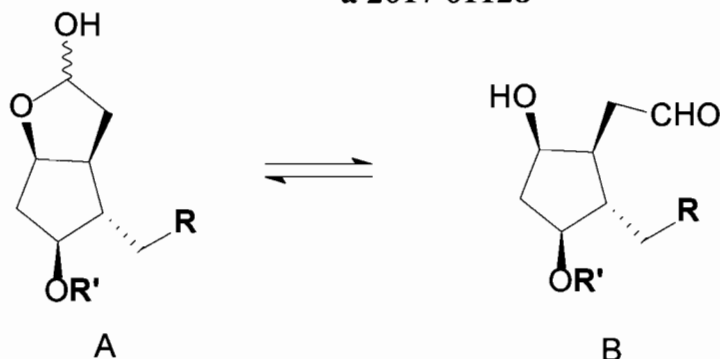
Schema 2. Sinteza de analogi de izoniazidă pornind de la intermediarii lactolici de tipul VIII și X, din sinteza prostaglandinelor.

*Invenția se referă la un procedeu de obținere a acestora, conform Schemei 1 și Schemei 2.*

Etapele de sinteză pentru obținerea analogilor de izoniazidă, constau din:

-reacția unei aldehide, cetone sau lactol ciclic (lactolii ciclici **A** sunt în echilibru cu hidroxi-aldehidele corespunzătoare **B**, conform Schemei 3, iar prin reacția grupei aldehidice, echilibrul este deplasat spre dreapta pînă la consumarea întregii cantități de lactol în reacție):





Schema 3. Echilibru între forma ciclică a unui lactol și forma deschisă a unei hidroxi-aldehide.

De regulă lactolii sunt stabili, dar pot fi preparați din lactonele corespunzătoare prin reducere selectivă, de ex. cu DIBAL. În cazul cetonelor, acestea fiind stabile sunt utilizate ca atare în reacția cu izoniazidă. În schimb aldehydele sunt obținute de preferat, înainte de utilizare în reacția cu izoniazidă, prin oxidarea alcoolilor primari corespunzători. Oxidarea se poate realiza cu agenți de oxidare cunoscuți în domeniu, ca de ex: PDC, PCC, reactiv Collins, DCC în prezența unui acid, IBX, reactiv Dess Martin, oxidare cu un peroxid în prezență de TEMPO, etc., în funcție de structura moleculară a alcoolului primar și de alte grupe funcționale prezente în moleculă. În reacția de oxidare, sunt utilizați solvenți inerti, ca de ex.: diclorometan, cloroform, DMF, DMSO, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, etc.

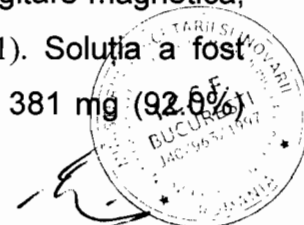
Compușii intermediari și produșii finali pot fi purificați prin cromatografie rapidă sub presiune medie pe o coloană de silicagel sau prin cristalizare.

Se dau în continuare exemple care să ilustreze invenția.

În exemplele de mai jos au fost utilizați compuși achirali, compuși enantiomerici ai celor cu configurație naturală sau compuși racemici, dar este de la sine înțeles că invenția se referă atât la compușii racemici, cât și la ambii enantiomeri. Numerotarea atomilor în moleculă, prezentate în spectrele RMN este prezentată în Schemele 1 și 2. Spectrele FT-IR au fost efectuate prin ATR, frecvențele sunt exprimate în număr de undă [ $\text{cm}^{-1}$ ], iar intensitatea benzilor prin w-slab, m-mediu, s-intens, vs-foarte intens.

Exemplul 1. Sinteza *N'*-(4-hidroxitetrahidrofuran)isonicotinohidrazidei, **IIIa** ( $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )

Izoniazidă (2 mmol, 274.5 mg) și 2-hidroxitetrahidrofuran (2 mmol, 176 mg, 0.16 mL) s-au dizolvat în 20 mL tetrahydrofuran și soluția obținută s-a refluxat timp de 90 minute, sub agitare magnetică, monitorizând evoluția reacției prin CSS (Diclorometan-metanol, 9:1,  $R_f$  IIIa = 0.21). Soluția a fost concentrată la sec, iar produsul brut a fost cristalizat din acetonitril. Au rezultat 381 mg (92.6%)



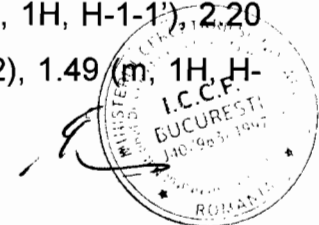
produs pur **IIIa**, sub formă de ace subțiri, cu p.t. = 146.3-147.5 °C, FT-IR: 3185 s, 2963m, 1653s, 1627m, 1552s, 1410m, 1345m, 1296m, 1051m, 1025m, 666w, <sup>1</sup>H-RMN-300 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, *J* Hz): 11.65 (s, 1H, NH), 8.75 (d, 2H, H-2', 6.1), 7.78 (t, 1H, CH=N, 5.2), 7.75 (d, 2H, H-3', 6.1), 4.54 (t, 1H, OH, 6.0), 3.45 (br dt, 2H, H-4, 6.0, 4.7), 2.33 (dd, 1H, H-2, 5.2, 7.7), 2.30 (dd, 1H, H-2, 5.5, 7.7), 1.65 (dt, 2H, H-3, 6.6, 14.8), <sup>13</sup>C-RMN-75 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 161.21 (CO), 153.81 (C-1), 150.25 (C-2'), 140.67 (C-4'), 121.48 (C-3'), 60.13 (C-4), 29.31, 28.95 (C-2, C-3), MS 207.23 calculat pentru C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+1]: theoretic: 208.10805, găsit: 208.10796 [121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O), 138 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO), 79 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N)].

În reacție se poate utiliza 2-hidroxitetrahidrofuran din tetrahidrofuran cu cantitate semnificativă de peroxizi (în care este prezent și 2-hidroxi-tetrahidrofuran), utilizat ca atare sau mai bine după reducerea peroxizilor (prin această reacție se obține cantități semnificative și ieftine de 2-hidroxitetrahidrofuran, acesta rezultând și prin readucerea 2-hidroperoxi-tetrahidrofuran, format inițial prin oxidarea tetrahidrofuranului). 2-Hidroxitetrahidrofuran se poate obține prin oxidarea 1,4-dihidroxibutan.

**Exemplul 2. Sinteza N'-((E)-((1R,2R,3S,5R)-3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxiciclopentil)metilen)isonicotinohidrazidă, IXa (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = radicalul IV, R<sup>5</sup> = TBDMS).**

Lactona *ent*-Corey (2 mmol) 3,2-1'-bis-OTBDMS eter a fost redusă cu DIBAL (0.9 mL), în condiții uzuale (în toluen anhidru, la <-70°C, la un timp determinat prin CSS), la lactolul **VIII**, (3aS,4R,5S,6aR)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)-4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol, în randament cantitativ. Lactolul a fost obținut sub formă de ulei și a fost caracterizat prin: [α]<sub>D</sub> = + 31.79 ° (1% în THF); CSS (toluen-acetat de etil 1:1, R<sub>f</sub> Corey lactone = 0.73, R<sub>f</sub> VIII = 0.63).

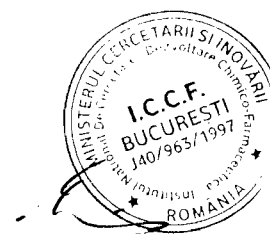
Lactolul **VIII** (2 mmol) a fost dizolvat în metanol (15 mL), s-a adăugat izoniazida (2.2 mmol, 280 mg) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 72 ore, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (toluen-acetat de etil, 1:1, R<sub>f</sub> VIII = 0.63, R<sub>f</sub> IXa = 0.12). Solventul a fost distilat la evaporator, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie sub presiune pe o coloană de silicagel, rezultând 1.14 g (87.5%) produs pur **IXa**, denumit în titlu, sub formă de ulei, cu [α]<sub>D</sub> = +32.03° (1% în THF), IR: 3269brm, 2953vs, 2930vs, 2889s, 2857s, 1661s, 1551m, 1467m, 1253s, 1102s, 1004m, 880m, 832vs, 773vs, 667m, <sup>1</sup>H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, *J* Hz): 11.61 (s, 1H, NHOC), 10.27m (d, 0.18H, NH, 4.9), 10.22 (d, 0.79H, NH, 5.5), 8.80 (d, 1H, H-2', 4.9), 8.70 (d, 1H, H-2', 5.7), 7.85 (t, ~0.5H, CH=N, 5.2), 7.74 (d, 1H, H-3', 5.7), 7.73 (d, 1H, H-3', 4.9), 5.63 (t, minor, 5.2), 5.56 (t, major, both OH), 4.97 [(q, M, 4.84 (q, m), ~0.5H, O-CH-N), 4.8], 4.53 (d, ~0.5H, H-3, 5.0), 4.49-4.41 (m, 0.5H, H-3), 4.03-3.93 (m, 1H, H-5), 3.63-3.52 (m, 2H, H-2-1'), 2.35 (m, 1H, H-1-1'), 2.20 (m, 1H, H-4), 1.95 (t, 1H, H-1-1', 5.5), 1.86 (m, H, H-1), 1.76, 1.61 (2m, 1H, H-2), 1.49 (m, 1H, H-



4), 0.87-0.79 (m, 18H, CH<sub>3</sub>C), 0.03, 0.02 (2s, 12H, CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-125 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) (Izomerul minor are forma de N,O-aminal si este în echilibru cu **VIIIa**; semnalele acestuia au fost omise): 163.51 (CONHNH), 161.02 (CONH), 153.86 (CH=N), 150.16 (2C-2'), 140.61, 140.16 (C-4'), 121.56, 121.16 (2C-3'), 93.36m, 91.72 (O-CH-N), 79.68 (C-5), 73.64, 71.94, 69.81 (C-3), 61.43, 60.48 (C-2-1'), 54.96, 52.57 (C-2), 43.54, 40.91 (C-4), 41.88, 41.21 (C-1), 35.17, 31.02 (C-1-1'), 25.72 (CH<sub>3</sub>-C), 18.93, 17.64 (C-CH<sub>3</sub>), - 4.60, -4.97, -5.55, MS 521.84 calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>: teoretic: 522.31785, găsit: 522.31757 [121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O), 138 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O), 385 (C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>), 253 (C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si), 209 (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>OSi)].

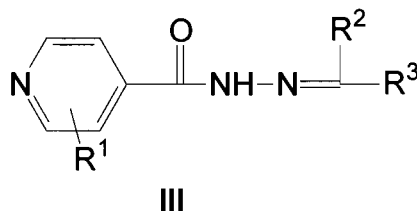
Exemplul 3. Sinteza analogului de izoniazidă N'-((Z)-2-((1R,2R,3R,5S)-2-((R,E)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-but-1-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)etilidene)isonicotinohidrazide, (-)-**XIa**.

Lactolul prostaglandinic X (241 mg, 0.71 mmol) si izoniazida (150 mg, 1.09 mmol) s-au dizolvat în metanol (12 mL) si soluția rezultată s-a refluxat timp de 5 ore, monitorizând sfîrsitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, R<sub>f</sub> X = 0.32, R<sub>f</sub> XIa = 0.07). Produsul brut, obținut prin distilarea metanolului la evaporator, a fost purificat prin cromatografie sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent: diclorometan-metanol, 95:5), rezultînd 320 mg (79.7%) produs pur (-)-**XIa**, denumit în titlu, sub formă de spumă, cu [α]<sub>D</sub> = -23.85° (1% în metanol), IR: 3248vs br, 2929m, 1660vs, 1594vs, 1579s, 1551s, 1479s, 1453m, 1431m, 1412m, 1285s, 1248m, 1230s, 1068m, 1033s, 972m, 680m, <sup>1</sup>H-RMN 500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 11.63 (s, 0.5H, NHOC), 10.27 (d, 0.5H, NHNHOC, 6.1), 8.71 (2d, 2H, H-2', 4.9), 7.83 (t, 0.5H, H-6, 5.2), 7.75 (d, 2H, H-3', 4.9), 7.28 (2t, 1H, H-5'', 8.1), 7.02-6.92 (m, 3H, H-4'', H-2'', H-6''), 5.70 (dd, 0.5H, H-14, 7.4, 15.4), 5.62-5.52 (m, 0.5H-14, H-13), 5.16 (2d, 1H, OH-15, 5.1), 4.98 (q, ~0.5H, CH-NH, 5.6), 4.78 and 4.65 (2d, 1H, OH-11, 6.0, 5.7), 4.61 (d, 1H, OH-9, 4.8), 4.41 (2m, 1H, H-11), 4.32, 4.03 (2brs, 1H, H-15), 3.93-3.85 (m, 2H, H-16), 3.71 (m, 1H, H-9, 7.1), (în apă: 0.5H, CH-NH), 2.47-1.98 (3m, 3H, H-7, H-10, H-12), 1.84-1.66 (2m, 1H, H-8), 1.47 (m, 1H, H-10), <sup>13</sup>C-NMR-125MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 163.53 (CONHNH), 161.13 (CONH), 159.64, 159.60 (C-1''), 153.72 (CHN, C-6), 150.20 (2C-2'), 140.64, 140.18m (C-4'), 133.66 (Cq, C-3''), 133.23, 132.25 (C-13), 131.51, 130.55 (C-14), 130.83 (C-5''), 121.44, 121.19 (2C-3'), 120.43 (C-4''), 114.64, 114.57 (C-2''), 113.77 (CH, C-6''), 91.62 (OCH-NH), 78.88, 76.53 (C-11), 75.21 (C-9), 72.44m, 72.33 (C-16), 69.32, 69.19m (C-15), 55.59m, 54.18 (C-12), 45.97, 45.30m (C-8), 43.96, 40.68m (C-10), 34.32m, 30.39 (C-7), MS 459.92 calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+1]: teoretic: 460.16490, găsit: 460.16392 [121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O), 138 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O), 442 (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), 424 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)].



## REVENDICĂRI

1. Analogi de izoniazidă, cu formula III,

**caracterizați prin aceea că:**

$R^1$  este H, o grupă OH, O-alchil, Cl, F, Br,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH-OCR^4$  ( $R^4 = CH_3, CF_3, C_2H_5$  n-sau iso-propil, butil, etc.) în poziția *o*, *m* sau *p*, sau  $R^1 = OMs, OTs, NHMs, NHTs$ ,

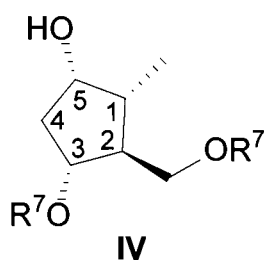
$R^2$  este H, un radical alchil linear sau ramificat, cu unu la 18 atomi de carbon, un ciclu alifatic cu 3 la 8 atomi de carbon, un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 5 la 7 atomi de carbon, un bi- sau policiclu alifatic, aromatic sau heteroaromatic.

$R^3$  este H,

- o grupă  $-(CH_2)_nOR^5$ , în care  $n = 2$  la 18 atomi de carbon, iar  $R^5$  este H, acetil, trityl, terț-butildimetilsilil,

- o grupă  $-(CH_2CH_2-O-CH_2CH_2)_mOR^5$  în care  $m = 2$  la 6, iar  $R^5$  are semnificația de mai sus,

- o grupă  $R^6-CH_2$ , în care  $R^6$  este un radical substituit: ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, un radical aromatic sau heteroaromatic cu unu la 3 inele aromatice de 5 sau 6 atomi, sau un radical IV:

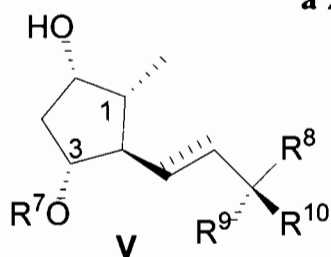


în care  $R^7$  este H, trityl, terț-butildimetilsilil, o grupă esterică cu 2 la 18 atomi de carbon, substituită sau nesubstituită cu o grupă OH, o grupă heterociclică cu 1 la 4 heteroatomi,

sau un radical V:





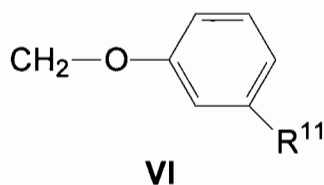


în care, linia punctată din catena laterală formează o dublă legătură sau o legătură simplă, iar grupa  $R^7$  are semnificația de mai sus

-  $R^8$  este:

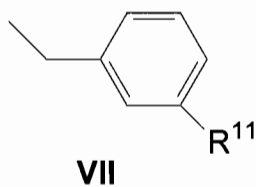
- un radical linear  $C_5H_{11}$ ,  $C_6H_{13}$ , un radical ciclic cu 3 la 6 atomi de carbon, sau un radical alifatic biciclic, sau policiclic

-un radical **VI**:



în care  $R^{11}$  este H, Cl, F,  $CF_3$

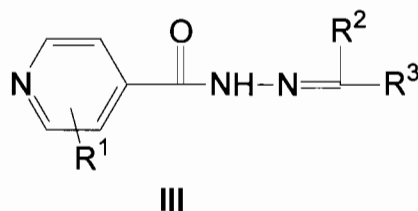
- un radical **VII**:



în care  $R^{11}$  are semnificația de mai sus

- $R^9$  este OH sau  $OCH_3$ ,  $R^{10}$  este H sau  $R^{10}$  este H, iar  $R^9$  este OH sau  $OCH_3$ ;  $R^9R^{10}$  este O, S, o grupă etilencetal sau tioacetal.

2. Analozi de izoniazidă, cu formula **III**,

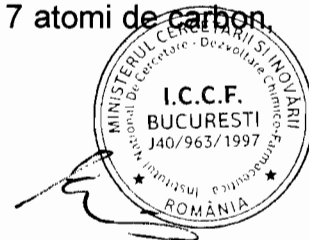


**caracterizați prin aceea că:**

$R^1$  este H, o grupă OH, O-alkil, Cl, F, Br,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH-OCR^4$  ( $R^4 = CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $C_2H_5$  n- sau iso-propil, butil, etc.) în poziția o, m sau p, sau  $R^1 = OMs$ , OTs, NHMs, NHTs,

$R^2$  este H, un radical alchil linear sau ramificat, cu unu la 18 atomi de carbon, un ciclu alifatic cu 3 la 8 atomi de carbon, un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 5 la 7 atomi de carbon, un bi- sau policiclu alifatic, aromatic sau heteroaromatic.

$R^3$  este H,

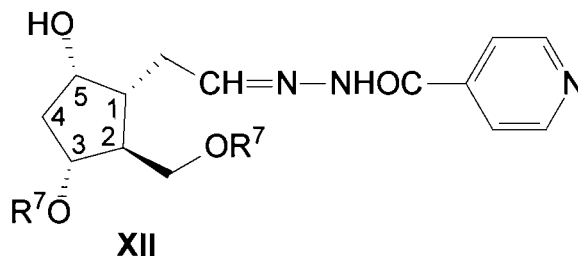


- o grupă  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^5$ , în care  $n = 2$  la 18 atomi de carbon, iar  $\text{R}^5$  este H, acetil, trityl, tert-butildimetilsilil,

- o grupă  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$  în care  $m = 2$  la 6, iar  $\text{R}^5$  are semnificația de mai sus,

- o grupă  $\text{R}^6-\text{CH}_2$ , în care  $\text{R}^6$  este un radical substituit: ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, un radical aromatic sau heteroaromatic cu unu la 3 inele aromatice de 5 sau 6 atomi.

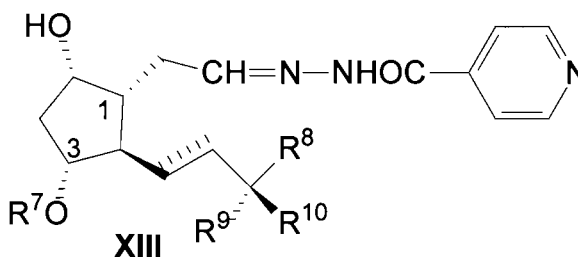
3. Analogi de izoniazidă, cu formula XII,



**caracterizați prin aceea că:**

$\text{R}^7$  este H, tritil, tert-butildimetilsilil, o grupă esterică cu 2 la 18 atomi de carbon, substituită sau nesubstituită cu o grupă OH, o grupă heterociclică cu 1 la 4 heteroatomi.

4. Analogi de izoniazidă, cu formula XIII,



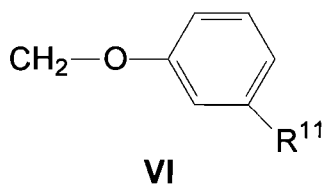
**caracterizați prin aceea că:**

linia punctată din catena laterală formează o dublă legătură sau o legătură simplă, iar grupa  $\text{R}^7$  are semnificația de mai sus

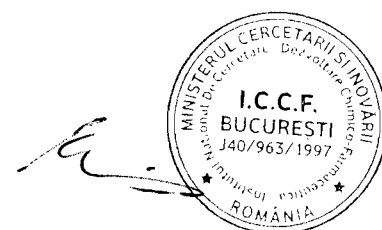
-  $\text{R}^8$  este:

- un radical linear  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{13}$ , un radical ciclic cu 3 la 6 atomi de carbon, sau un radical alifatic biciclic, sau policiclic

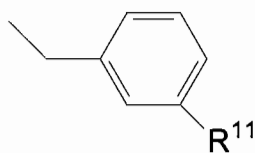
-un radical VI:



în care  $\text{R}^{11}$  este H, Cl, F,  $\text{CF}_3$



- un radical VII:



VII

în care R<sup>11</sup> are semnificația de mai sus

-R<sup>9</sup> este OH sau OCH<sub>3</sub>, R<sup>10</sup> este H sau R<sup>10</sup> este H, iar R<sup>9</sup> este OH sau OCH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> este O, S, o grupă etilencetal sau tioacetal.

5. Un procedeu de preparare a analogilor nucleozidici cu formula III, XII sau XIII, **caracterizată prin aceea că** se obțin prin reacția izoniazidei (cu R<sup>1</sup> definit la exemplul 1) cu aldehide, cetone sau lactoli alifatici (cu R<sup>2</sup>-R<sup>10</sup> definit la exemplele 1-4), într-un solvent adecvat, ca de ex. metanol, etanol, tetrahidrofuran, dioxan, toluen, benzen, sau la un amestec de solvent cu apă, ca de ex. metanol-apă, etanol-apă, la un timp determinat prin CSS, la temperatura camerei sau la reflux

6. Invenția este deasemenea **caracterizată prin aceea că** se referă atât la compuși achirali, cât și la compuși racemici sau la enantiomerii (+)-, respectiv (-)-ai compușilor III, XII și XIII.

