



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0908890-3 B1



(22) Data do Depósito: 23/02/2009

(45) Data de Concessão: 24/04/2019

(54) Título: MOLÉCULAS SAPORÍFERAS, MÉTODOS PARA PROPORCIONAR SABOR E PARA REDUZIR O TEOR DE EDULCORANTE NATURAL OU ARTIFICIAL DE PRODUTO DE CONSUMO E PRODUTO QUE PODE SER TOMADO VIA ORAL

(51) Int.Cl.: A23L 27/20; A23L 27/30; A23L 27/00; A23L 27/23; C07D 213/02; (...).

(52) CPC: C07D 307/46; A23L 27/2052; A23L 27/2054; A23L 27/2056; A23L 27/30; (...).

(30) Prioridade Unionista: 25/02/2008 US 61/031,146.

(73) Titular(es): GIVAUDAN SA.

(72) Inventor(es): YILI WANG; ANDREW DANIHER.

(86) Pedido PCT: PCT CH2009000075 de 23/02/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/105906 de 03/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/08/2010

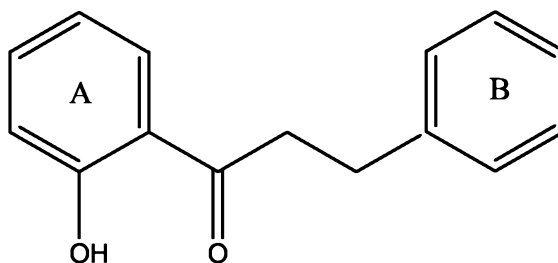
(57) Resumo: MOLÉCULAS SAPORÍFERAS, MÉTODOS PARA PROPORCIONAR SABOR E PARA REDUZIR O TEOR DE EDULCORANTE NATURAL OU ARTIFICIAL DE PRODUTO DE CONSUMO E PRODUTO QUE PODE SER TOMADO VIA ORAL. A invenção refere-se a um método para proporcionar uma série de sabores a um produto que pode ser tomado ou ingerido por via oral, sendo que o método inclui adicionar pelo menos um composto, incluindo seus sais, da fórmula (I): em que R1 pode ser selecionado entre H, OH, O(CH₂)₂OH, OCH₂OCH₃ e fórmula (II) R2 pode ser selecionado a partir de uma série de anéis heterocíclicos com 5 e 6 membros, e em que R3 pode ser selecionado entre H e OH. Os compostos geram uma ampla série de sabores, e alguns são úteis como intensificadores de doçura, isto permitindo que o teor de edulcorantes seja reduzido, e ao mesmo tempo, mantendo a doçura. São descritos também compostos que podem ser tomados ou ingeridos por via oral, incluindo os compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"MOLÉCULAS SAPORÍFERAS, MÉTODOS PARA PROPORCIONAR SABOR E PARA REDUZIR O TEOR DE EDULCORANTE NATURAL OU ARTIFICIAL DE PRODUTO DE CONSUMO E PRODUTO QUE PODE SER TOMADO VIA ORAL".

[001] Esta invenção refere-se a sabores, compostos para proporcionar sabores e métodos para proporcionar sabores.

[002] O condimento é adicionado a muitos produtos que podem ser tomados ou ingeridos por via oral, tais como produtos alimentícios, doces, bebidas, colutórios, dentifrícios e similares. Prefere-se que eles sejam idênticos a materiais naturais conhecidos como seguros, ou que sejam derivados próximos de tais materiais.

[003] Os flavonoides são usualmente tidos como constituintes vegetais amargos ou com sabor neutro. Entretanto, existem flavonoides em duas classes estruturais, que são conhecidas como representantes doces: as di-hidrocalconas (DHCs) e os di-hidroflavonóis. Apenas poucas di-hidrocalconas foram identificadas a partir de fontes naturais. Glycyphilin, Phloridzin e trilobatina são os exemplos isolados a partir de *Smilax glycyphilla* Sm. (liliáceas), *Symplocos lancifolia* Sieb. Et Zucc., e *Symplocos microcaly*, respectivamente. Normalmente, as DHCs, moléculas com uma estrutura básica de acordo com a seguinte fórmula

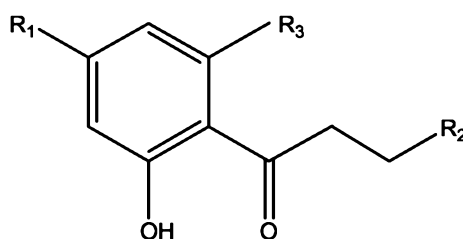


são derivadas de glicosídeos flavanona amargos em frutas cítricas por redução catalítica das calconas. A DHC semissintética mais bem conhecida é neoesperidina di-hidrocalcona (NDHC), que pode ser obtida como um subproduto da indústria cítrica e é usada em uma ampla série de produtos alimentícios como um ingrediente edulcorante e

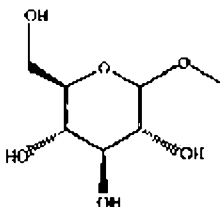
saporífero.

[004] Nos últimos 20 anos, existiram muitas tentativas para produzir análogos de di-hidrocalconas com qualidades de sabor tão boas quanto aquelas da sacarose. Concluiu-se a partir destes estudos que compostos altamente doces nesta série requeriam uma substituição 3-hidróxi-4-alcóxi no anel B (Whitelaw e Daniel; *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 39(4):663-7 (1991); e *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 39(1):44-51 (1991)).

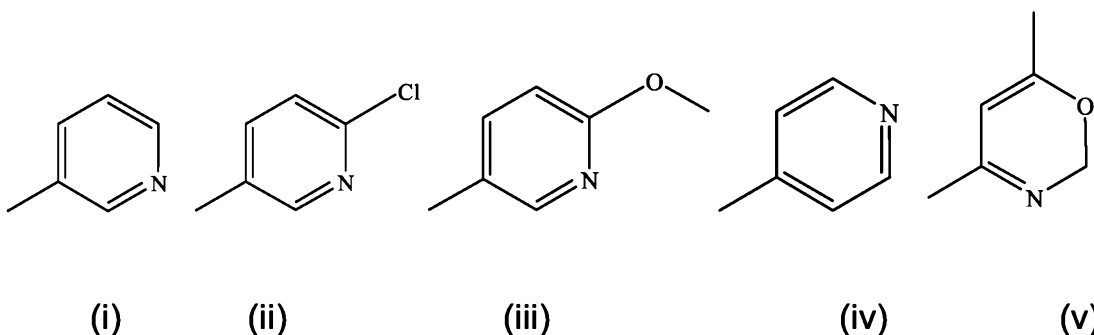
[005] Descobriu-se agora que uma série de compostos baseados em DHCs é capaz de conferir uma ampla série de sabores e modificações de sabores. Fornece-se, portanto, um método para proporcionar sabor a uma composição adaptada para ser tomada por via oral, compreendendo adicionar a ela pelo menos um composto, incluindo seus sais, da fórmula:

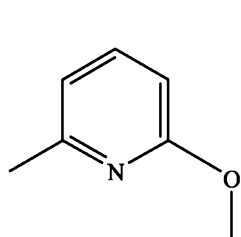


em que R_1 compreende H, OH, $O(CH_2)_2OH$, OCH_2OCH_3 ou

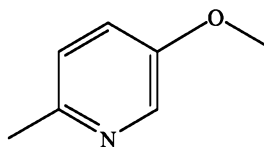


em que R_2 compreende uma espécie heterocíclica selecionada entre

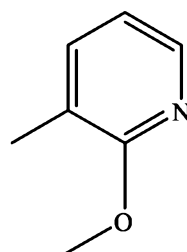




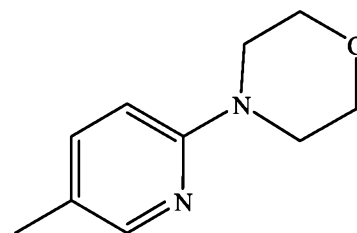
(vi)



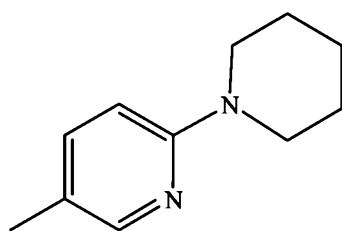
(vii)



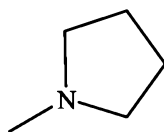
(viii)



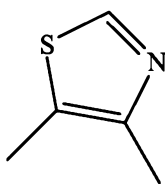
(ix)



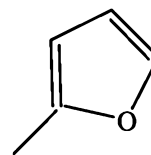
(x)



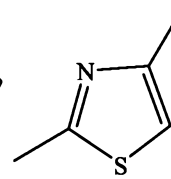
(xi)



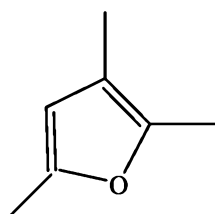
(xii)



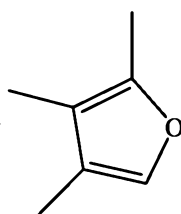
(xiii)



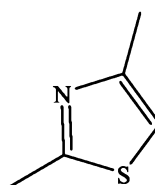
(xiv)



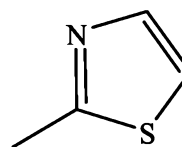
(xv)



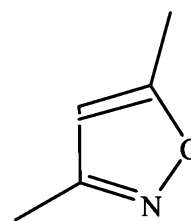
(xvi)



(xvii)

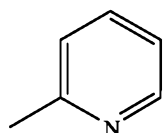


(xviii)



(xix)

ou



(xx)

e em que R_3 compreende H ou OH.

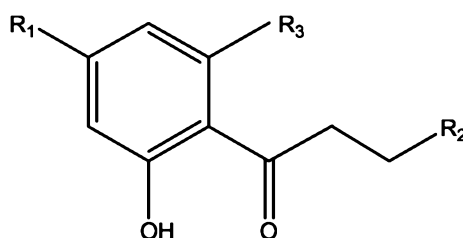
[006] Os exemplos não limitativos apropriados de sais dos compostos identificados acima incluem K^+ , NH_4^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} .

[007] Certas modalidades ilustrativas compreendem compostos que compreendem os grupos (iii), (iv), (vii), (viii), (xiii), (xvii) e (xviii).

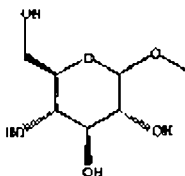
[008] Os compostos conferem uma ampla série de sabores

desejáveis, tais como doce, azedo e umami, aos produtos que podem ser tomados ou digeridos por via oral. Os exemplos específicos destas características de sabor estão descritos mais detalhadamente nos exemplos aqui fornecidos abaixo.

[009] Inúmeras moléculas aqui fornecidas acima são materiais inusitados. Alguns dos compostos aqui descritos acima são inusitados. Fornece-se adicionalmente, portanto, um composto (incluindo seus sais) da fórmula:



em que R_1 compreende H, OH, $O(CH_2)_2OH$, OCH_2OCH_3 ou

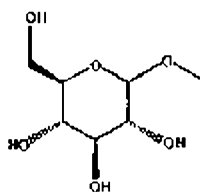


em que R_3 compreende H ou OH,
desde que

(a) quando R^1 compreende H, R^2 é selecionado entre os grupos (iii), (iv), (vi), (viii), (x), (xii), (xiii), (xiv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix) e (xx);

(b) quando R^1 compreende OH, R^2 compreende um grupo selecionado entre (iii) ou (iv);

(c) quando R^1 compreende $-OCH_2OCH_3$, R^2 compreende um grupo selecionado entre (iii) ou (iv);



(d) quando R^1 ,

compreende

[0010] R^2 compreende um grupo selecionado entre (iii) ou (iv); e

(e) quando R^1 compreende $-OCH_2CH_2OH$, R^2 compreende o grupo (iii).

[0011] Os compostos podem ser usados em todas as variedades de produtos que podem ser tomados e ingeridos por via oral. Os exemplos não limitativos de tais produtos incluem:

[0012] Produtos de consumo, incluindo, porém sem limitações, todos os produtos alimentícios, aditivos alimentícios, nutracêuticos, produtos farmacêuticos e qualquer produto colocado na boca, incluindo goma de mascar, produtos para cuidados orais, e produtos de higiene oral, incluindo, porém sem limitações, produtos de cereais, produtos de arroz, produtos de tapioca, produtos de sagu, produtos de panificação, produtos de biscoitos, produtos de massas, produtos de pães, produtos de confeitaria, produtos de sobremesas, gomas, gomas de mascar, palhas com sabor ou revestidas com sabor ou revestidas com sabor, recipientes para alimentos/bebidas com sabor ou revestidas com sabor, chocolates, sorvetes, produtos de mel, produtos de melaço, produtos de levedura, fermento em pó, produtos salgados e condimentados, produtos picantes, produtos de mostarda, produtos de vinagre, molhos (condimentos), produtos de tabaco, charutos, cigarros, alimentos processados, produtos de frutos e vegetais cozidos, carne e produtos cárneos, compotas, geleias, molhos de frutas, produtos de ovos, produtos lácteos e laticínios, iogurtes, produtos de queijos, produtos de manteiga e substitutos de manteiga, produtos substitutos de leite, produtos de soja, produtos de óleos e gorduras comestíveis, medicamentos, bebidas, bebidas carbonatadas, bebidas alcoólicas tais

como cervejas, vinhos e aguardentes, bebidas não alcoólicas tais como refrigerantes, águas minerais e gaseificadas, aperitivos de frutas, sucos de frutas, café, café artificial, chá, cacau, incluindo formas que requerem reconstituição, incluindo, sem limitações, bebida em pó, bebida baseada em leite em pó, bebida sem açúcar em pó, xarope de bebida, concentrado de bebida, café instantâneo, chá instantâneo, cacau instantâneo, e creme clareador de café, extratos de alimentos, extratos vegetais, extratos de carne, condimentos, gelatinas, gomas farmacêuticas e não farmacêuticas, comprimidos, pastilhas, gotas, emulsões, elixires, xaropes e outras preparações para fabricar bebidas, e combinações deles.

[0013] Produtos para cuidados orais, incluindo, porém sem limitações, qualquer composição aplicada à cavidade oral com o propósito de limpar, refrescar, cicatrizar, desodorizar a cavidade de qualquer parte dela, podem incluir, porém sem limitações, pastas dentais, géis dentais, pós dentais, produtos clareadores dos dentes, colutórios, pastilhas, fio dental, palitos, composições contra placas e contra gengivite, pastilhas para garganta, gotas para garganta, composições anti-inflamatórias, composições para o tratamento de sintomas nasais, sintomas de resfriados e aflição do trato gastrointestinal superior, composições para alívio de resfriado, para aliviar desconforto de fogacho, e composições para gargarejo.

[0014] A proporção do composto usado variará em cada caso, dependendo do uso final e da natureza e grau de sabor requerido. Isto pode ser determinado facilmente em cada caso, pelos versados nessas técnicas por experimentação rotineira. Sem limitações, e apenas a título ilustrativo, as proporções do composto podem ficar na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 600 ppm dependendo da aplicação. Os exemplos típicos não limitativos em uma bebida são entre cerca de 1 e cerca de 50 ppm, em sorvete entre cerca de 10 e cerca de 100 ppm, e em cereal

entre cerca de 10 e cerca de 150 ppm.

[0015] De acordo com certas modalidades ilustrativas, os compostos podem ser usados em produtos com compostos saporíferos conhecidos, e também com todos compostos auxiliares conhecidos usados em saporificados.

[0016] De acordo com um aspecto ilustrativo da invenção, descobriu-se que um destes compostos intensifica a doçura de um produto que contém açúcar de uma maneira sinérgica, isto é, a doçura global é mais alta do que a simples soma da doçura de duas substâncias doces. Este composto tem pouco sabor doce por si só, mas ele causa um aumento considerável na doçura percebida de um produto que contém açúcar. Isso é de grande interesse, dado o atual interesse em melhor dieta e o desejo de diminuir o teor de açúcar de produtos de consumo doces por razões dietéticas ou de saúde.

[0017] De acordo com outras modalidades, fornece-se também um meio para diminuir o teor de açúcar de um produto de consumo, compreendendo adicionar ao dito produto de consumo que contém açúcar uma quantidade eficaz de 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona (aqui doravante referida como "Composto 13", o número do exemplo abaixo no qual ele é descrito).

[0018] O efeito intensificador de doçura do Composto 13 está ilustrado nas tabelas que se seguem: a isointensidade do Composto 13 a 20 ppm é igual a 0,5% de sacarose. A isotensidade de 7% de sacarose com 20 ppm de 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona é 8% de sacarose. Portanto, a intensificação percebida de sacarose é cerca de 0,5% de sacarose (8%-7,5%). Este efeito de intensificação de doçura é observado também com outros edulcorantes naturais e artificiais, por exemplo, carboidratos; sacarose, lactose, D-glicose, D-tagatose, D-frutose, sejam eles produzidos de forma natural ou sintética, eritritol, treitol, arabitól, ribitol, xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, isomaltitol,

dulcitol, e lactitol, taumatina, glicina, D-fenilalanina, D-triptofano, ciclamato sódico, acessulfam K, neoesperidina di-hidrocalcona, sal sódico de sacarina, aspartame, superaspartame, neotam, alitam, sucralose, e esteviosídeo.

Isointensidade do Composto 13 a 20 ppm em água

soluções comparadas	Doçura da amostra	Índice R [%]	Valor Crítico [%]	Valor de p
0.5% sacarose versus 20 ppm Composto 13	isodoce	61%	64,61	P>0,05
1% sacarose versus 20 ppm Composto 13	Menos doce	14%	35,39	P<0,05

Isointensidade de 7% de sacarose + 20 ppm do Composto 13 em água

soluções comparadas	Doçura da amostra	Índice R[%]	Valor Crítico [%]	Valor de p
7% de sacarose versus 7% sacarose+20 ppm Comp 13	Mais doce	66%	64,61	P<0,05
8% de sacarose versus 7% sacrose+20 ppm Comp 13	isodoce	43%	35,39	P>0,05
9% de sacarose versus 7% sacarose+20 ppm Comp 13	Menos doce	8%	35,39	P<0,05
10% de sacarose versus 7% sacarose+20 ppm Comp 13	Menos doce	4%	35,39	P<0,05

O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade necessária para produzir o nível desejado de doçura, e ao mesmo tempo, reduzir o nível de açúcar até o grau desejado. Isto dependerá naturalmente da natureza do produto e de quanto é a doçura desejada,

e assim nenhum limite rígido pode ou deve ser estabelecido, mas em cada caso um nível apropriado pode ser determinado pelos versados nessas técnicas por experimentação rotineira. Sem limitações, e apenas a título ilustrativo, as proporções podem ficar na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 500 ppm.

[0019] O Composto 13 pode ser usado em conjunto com qualquer molécula saporífera, edulcorante, e intensificador de doçura conhecido, tal como as Naringen di-hidrocalcona.

[0020] A invenção será agora ilustrada adicionalmente pelos exemplos que se seguem, que são puramente exemplificativos e que não são intencionados para ser de forma alguma limitativos do âmbito da invenção.

Exemplo 1: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona

[0021] Adicionou-se 6-metóxi-3-piridino-carboxaldeído (1,98 g, 14,4 mmol) e 10 mL de solução de KOH em água (1,8 g, 32,1 mmol) a uma solução de 2-hidróxi-acetofenona (2,19 g, 16,1 mmol) em EtOH (30 mL) sob agitação e à temperatura ambiente. A solução foi agitada continuamente à temperatura ambiente por 5 horas, e depois adicionou-se água ao frasco da reação. A camada aquosa foi acidificada até pH=7 usando HCl 1 N e extraída três vezes com EtAOc. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas (Na₂SO₄). O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi cromatografado em sílica-gel (5% de EtOAc/Hex) para dar o sólido amarelo que foi recristalizado com EtOAc/hex quente, para produzir 1,2 g do produto (32%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,83 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,91 (d, J=15,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J=15,6 Hz, 1H), 7,52 (d, d, J=6,9, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, d, J=6,9, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,28, 165,72, 163,64, 149,47, 141,94, 136,61, 136,39, 129,50, 124,04, 119,94, 118,88, 118,84, 118,69,

111,74, 53,92.

HPLCMS (APCI+): m/z=256,2.

[0022] Em um frasco de 100 mL com fundo redondo, 0,53 g de calcona (2,08 mmols) e 90 mg de 10% de Pd/C (0,86 mmol) foram misturados entre si em solução de 20:10 mL de THF:MeOH. A hidrogenação foi à pressão atmosférica e depois o catalisador foi removido por filtração. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10% de EtOAc/hexano) pra produzir 0,35 g (58%) do composto final. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, d, $J=1,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 6,91 (d, d, $J=0,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, d, d, $J=1,2, 7,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,21 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J=7,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 204,86, 163,00, 162,50, 146,22, 138,95, 136,43, 129,69, 128,63, 119,24, 118,95, 118,63, 110,67, 53,33, 39,74, 26,18.

HPLCMS (APCI+): m/z=258,1.

Exemplo 2: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(6-metóxi-piridin-2-il) propan-1-ona

[0023] 2,35 g (17,3 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,13 g de 6-metóxi-2-piridinocarboxaldeído (15,5 mmols), e 8 mL de NaOCH_3 a 25% foram reagidos em 70 mL de THF anidro para dar 1,2 g (30%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,15 (s, 1H), 8,24 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, d, $J=1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, d, $J=7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, d, $J=7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, d, $J=0,9, 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, d, $J=7,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 194,32, 163,81, 163,66, 150,24, 143,26, 139,15, 136,52, 130,03, 123,57, 120,18, 119,71, 118,88, 118,58, 113,32, 53,33.

HPLCMS (APCI+): m/z=256,0.

[0024] A hidrogenação de 1,52 g de calcona com uma quantidade

catalítica de 10% de Pd/C obteve 1,25 g (82%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,39 (s, 1H), 7,83 (d, d, $J=1,5$, 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 6,96 (d, d, $J=0,9$, 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, d, $J=6,9$, 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 205,86, 163,71, 162,43, 157,65, 138,79, 136,11, 129,99, 119,54, 118,83, 118,37, 115,34, 107,96, 52,95, 36,57, 31,39.

HPLCMS (APCI+): $m/z=258,1$.

Exemplo 3: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(2-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona.

[0025] 2,39 g (17,6 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,10 g de 2-metóxi-3-piridinocarboxaldeído (15,3 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 25% foram reagidos em 50 mL THF anidro, para dar 2,35 g (60%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,85 (s, 1H), 8,24 (d, d, $J=1,8$, 4,8 Hz, 1H), 8,02 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,90 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, d, $J=8,4$, 8,7 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 4,12 (s, 3H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 194,06, 163,65, 162,40, 148,70, 139,84, 138,91, 136,36, 129,72, 122,69, 120,08, 118,83, 118,62, 118,23, 117,17, 53,88. HPLCMS (APCI+): $m/z=256,0$.

[0026] A hidrogenação de 0,45 g de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,39g (87%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,31 (s, 1H), 8,07 (d, d, $J=2,1$, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, d, $J=1,8$, 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,99 (d, d, $J=0,9$, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, d, $J=7,2$, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, d, $J=5,1$, 5,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,32 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J=7,8$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 205,66, 162,47, 162,11, 144,87, 138,32,

136,28, 129,89, 123,11, 119,34, 118,87, 118,52, 116,82, 53,32, 37,57, 25,23.

HPLCMS (APCI+): $m/z=258,1$.

Exemplo 4: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(4-metil-tiazol-5-il)-propan-1-ona.

[0027] 2,21 g (16,3 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,96 g de 4-metil-tiazol-5-carboxaldeído (7,86 mmols), e 10 mL de NaOCH₃ a 25% foram reagidos em 50 mL de THF anidro, para dar 1,59 g (52%) de calcona depois da purificação. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, d, $J=0,9, 15,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, d, $J=1,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, d, d, $J=1,5, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, d, $J=0,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 192,60, 163,62, 157,68, 153,29, 136,66, 134,28, 132,96, 129,46, 129,03, 121,63, 119,71, 119,26, 118,93, 118,66, 15,82.

HPLCMS (APCI+): $m/z=246,1$

[0028] A hidrogenação de 0,48 g (1,96 mmol) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,15 g (27%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (25% de EtOAc/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, d, $J=1,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, d, d, $J=1,5, 7,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 3,42 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,25 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 206,17, 163,24, 151,88, 149,84, 137,49, 132,31, 131,43, 120,82, 120,27, 119,05, 40,66, 21,40, 14,57. HPLCMS (APCI+): $m/z=248,0$

Exemplo 5: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)-propan-1-ona.

[0029] 1,85 g (13,6 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,0 g de 6-(pirrolidin-1-il)-nicotinaldeído (1,34 mmol), e 10 mL de NaOCH₃ a 25% foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 2,2 g (65%) de calcona depois da purificação. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,13 (bs,

1H), 8,34 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, d, $J=2,4, 9,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, d, d, $J=1,5, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, d, $J=0,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, d, d, $J=0,9, 7,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,49 (bs, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 193,18, 163,52, 157,88, 152,24, 143,78, 135,76, 135,03, 129,32, 120,21, 118,62, 118,46, 118,37, 114,49, 107,04, 46,97, 25,38.

HPLCMS (API-ES): $m/z=295,1$.

[0030] A hidrogenação de 0,65 g (2,21 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,46 g (70%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,43 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,39-3,29 (m, 6H), 2,90 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 4H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CD_3OD) δ 205,95, 161,92, 155,96, 146,25, 137,93, 135,92, 130,13, 123,17, 119,41, 118,77, 117,62, 106,91, 46,45, 39,55, 26,03, 25,02.

HPLCMS (API-ES): $m/z=297,2$.

Exemplo 6: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-propan-1-ona

[0031] 2,24 g (16,5 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,65 g de 5-metil-isoxazol-3-carbaldeído (14,9 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 1,59 g (29%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,53 (s, 1H), 7,87 (d, d, $J=0,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,05 (d, d, $J=0,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,31 (d, $J=0,3$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 193,08, 170,59, 163,68, 159,84, 136,96, 132,03, 129,81, 126,62, 119,62, 119,02, 118,73, 99,99, 12,32. HPLCMS (APCI+): $m/z=230,1$.

[0032] A hidrogenação de 0,61 g (2,66 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,69 g (68%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (10% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (d, d, $J=1,5$, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, $J=1,5$, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,95 (bs, 1H), 3,49 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,39 (bs, 3H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CD_3OD) δ 206,08, 171,14, 164,76, 163,23, 137,42, 131,41, 120,75, 120,26, 119,04, 102,77, 37,30, 21,21, 11,92.

HPLCMS (API-ES): $m/z=232,1$.

Exemplo 7: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-3-il)-propan-1-ona.

[0033] 2,36 g (17,3 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,7 g de 3-piridino-carboxaldeído (15,9 mmols), e 9 ml de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 2,05 g (57%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,66 (s, 1H), 8,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,67 (d, d, $J=1,5$, 4,8 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,92 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,43 (d, d, $J=5,1$, 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, d, $J=0,9$, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, d, d, $J=1,2$, 7,2, 8,1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,11, 163,70, 151,26, 149,97, 141,47, 136,75, 134,87, 130,49, 129,64, 123,86, 122,22, 119,81, 119,00, 118,77.

HPLCMS (APCI+): $m/z=226,1$.

[0034] A hidrogenação de 0,62 g (2,76 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,31g (50%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (10% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, d, $J=1,5$, 4,8 Hz, 1H), 7,91 (d, d, $J=1,8$, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, d, $J=1,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, d, $J=5,1$, 8,1 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 3,49 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 206,61, 163,27, 150,33, 147,81, 138,92, 138,43, 137,41, 131,49, 125,14, 120,80, 120,24, 119,04, 40,28, 27,94.

HPLCMS (API-ES): m/z =228,1.

Exemplo 8: 3-(furan-2-il)-1-(2-hidróxi-fenil)-propan-1-ona

[0035] 2,27 g (16,7 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,52 g de furano-2-carbaldeído (15,8 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 2,4 g (71%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,90 (s, 1H), 7,94 (d, d, J =1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J =15,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J =15,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, J =1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, d, J =0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, d, J =8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J =3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, d, J =1,5, 3,3 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,31, 163,57, 151,56, 145,41, 136,27, 131,11, 129,63, 120,08, 118,83, 118,54, 117,67, 117,06, 112,88.

HPLCMS (APCI+): m/z =215,1.

[0036] A hidrogenação de 0,48 g (2,24mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,26 g (54%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 12,25 (s, 1H), 7,79 (d, d, J =1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, d, d, J =1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01 (d, d, J =0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, d, d, J =1,2, 7,5, 8,4 Hz, 1H), 6,32-6,30 (m, 1H), 6,09-6,08 (m, 1H), 3,39 (t, J =7,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J =7,5 Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 204,75, 162,44, 154,27, 141,26, 136,37, 129,83, 119,28, 118,96, 118,53, 110,36, 105,58, 36,56, 22,55.

HPLCMS (API-ES): m/z =216,9.

Exemplo 9: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)-propan-1-ona.

[0037] 2,15 g (15,8 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,8 g de 4-morfolinobenzaldeído (14,5 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em

peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 2,52 g (56%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,99 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,03 (d, d, $J=0,9$, 8,4 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,68 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,27, 163,58, 159,87, 151,09, 142,84, 136,03, 135,90, 129,38, 120,18, 120,13, 118,70, 118,59, 116,27, 106,44, 66,58, 45,09.

HPLCMS (APCI+): $m/z=311.2$.

[0038] A hidrogenação de 0,341 g (1,10 mmol) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,44 g de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (10% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7,90 (d, d, $J=1,5$, 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, d, $J=2,7$, 8,7 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 6H), 2,97 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CD_3OD) δ 205,19, 160,51, 157,95, 146,96, 137,79, 135,95, 130,68, 125,65, 120,35, 119,17, 117,60, 106,86, 65,93, 45,42, 25,68, 0,07.

HPLCMS (API-ES): $m/z=313.0$.

Exemplo 10: 3-(4, 5-dimetil-furan-2-il)-1-(2-hidróxi-fenil)-propan-1-ona

[0039] 2,0 g (14,7 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,75 g de 4,5-dimetilfurano-2-carbaldeído (14,1 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 1,71 g (50%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 13,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,02 (d, d, $J=0,9$, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, d, d, $J=1,2$, 8,4, 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,29, 163,52, 152,60, 148,96, 135,91,

131,22, 129,56, 121,57, 120,22, 118,67, 118,46, 118,43, 115,20, 11,88, 9,68.

HPLCMS (APCI+): $m/z=243,1$.

[0040] A hidrogenação de 1,06 g (4,38 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C dá a di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,91 (d, d, $J=1,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, d, d, $J=1,8, 7,2, 9,0$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,34 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 207,01, 163,31, 152,56, 146,67, 137,33, 131,50, 120,80, 120,18, 119,02, 115,46, 109,61, 37,88, 23,56, 11,10, 9,84.

HPLCMS (APCI+): $m/z=245,1$.

Exemplo 11: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-propan-1-ona

[0041] 2,27 g (16,7 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,0 g de 4-metil-tiazol-2-carbaldeído (15,7 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro pra dar 0,67 g (17%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,67 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,80 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, d, $J=8,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,11 9s, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, d, $J=7,5, 7,8$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,04, 163,65, 162,50, 155,71, 136,77, 135,40, 129,95, 123,40, 119,90, 118,99, 118,60, 117,52, 17,14.

HPLCMS (APCI+): $m/z=246,1$.

[0042] A hidrogenação de 1,2 g (4,90 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,99 g (81%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (10% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (d, d, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, $J=1,5, 7,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,61 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J=6,9$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 205,69, 171,34, 163,20, 153,11, 137,47, 131,42, 120,77, 120,29, 119,06, 114,50, 103,55, 38,87, 27,90, 16,65.

HPLCMS (API-ES): m/z =248,0.

Exemplo 12: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-2-il)-propan-1-ona

[0043] 2,08 g (15,3 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,55 g de 2-piridino-carboxaldeído (14,5 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 1,4 g (43%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,76 (s, 1H), 8,73 (d, J =4,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J =15,3 Hz, 1H), 8,06 (d, d, J =1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J =15,0 Hz, 1H), 7,77 (d, d, d, J =1,8, 7,5, 9,3, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,05 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 194.12, 163.66, 152.80, 150.21, 143.14, 137.00, 136.66, 130.28, 125.83, 124.67, 124.29, 120,10, 118.94, 118.51.

HPLCMS (APCI+): m/z =226.1.

[0044] A hidrogenação de 1,22 g (4,44 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,57 g (46%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (30% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,29 (s, 1H), 8,52 (d, J =4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, d, J =1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, d, d, J =1,8, 7,5, 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, d, d, J =1,8, 8,7, 9.9 Hz, 1H), 7,25 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, d, J =5,7, 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J =8,4 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,56 (t, J =7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J =7,2 Hz, 2H).

HPLCMS (API-ES): m/z =228,0.

Exemplo 13: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona

[0045] 2,26 g (16,6 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,68 g de 4-piridino-carboxaldeído (15,7 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 1,02 g (29%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,56

(s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 7,90 (d, d, $J=1,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,05 (d, d, $J=0,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, d, $J=7,2, 7,5$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,08, 163,64, 150,62, 142,04, 141,70, 136,91, 129,74, 124,45, 122,06, 120,08, 119,05, 118,70.

HPLCMS (APCI+): $m/z=226.1$.

[0046] A hidrogenação de 1,4 g (6,22 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% Pd/C obteve 0,195 g (14%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (30% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,16 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 7,73 (d, d, $J=1,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (, d, d, d, $J=1,8, 7,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, d, $J=0,9, 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, d, $J=1,2, 7,2, 8,1$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=7,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 204,18, 162,45, 149,93, 149,67, 136,55, 129,57, 123,77, 119,12, 119,00, 118,66, 38,40, 28,95.

HPLCMS (API-ES): $m/z=228.0$.

Exemplo 14: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(6-(piperidin-1-il)-piridin-3-il)-propan-1-ona

[0047] 1,72 g (12,6 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,0 g de 6-(piperidin-1-il)-nicotinaldeído (10,5 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 1,41 g (43,5%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 13,10 (s, 1H), 8,39 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,80 (d, d, $J=2,4, 9,0$ Hz), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,03 (d, d, $J=0,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, d, d, $J=1,2, 7,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 6H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 193,28, 163,55, 159,69, 151,69, 143,34, 135,84, 135,60, 129,35, 120,23, 118,79, 118,64, 118,53, 115,07, 106,47, 45,99, 25,61, 24,64.

HPLCMS (APCI+): $m/z=309.2$.

[0048] A hidrogenação de 0,5 g (1,62 mmol) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,33 g (66%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,97 (d, $J=0,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, d, $J=1,8$, 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,75 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,47-3,45 (m, 4H), 3,34 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 207,28, 163,33, 160,16, 147,92, 139,59, 137,34, 131,55, 126,46, 120,83, 120,20, 119,04, 109,25, 27,34, 26,57, 25,74.

HPLCMS (API-ES): $m/z=311,1$.

Exemplo 15: 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(tiazol-2-il)-propan-1-ona

[0049] 2,29 g (16,8 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 1,8 g de tiazol-2-carbaldeído (15,9 mmols), e 10 mL de NaOCH_3 a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 0,254 g (27%) de calcona depois da purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,62 (s, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,06 (d, d, $J=1,2$, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, d, d, $J=1,2$, 7,2, 8,1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CDCl_3) δ 192,97, 163,67, 163,45, 145,16, 136,89, 135,24, 129,91, 124,11, 122,33, 119,87, 119,06, 118,66.

HPLCMS (APCI+): $m/z=232,1$.

[0050] A hidrogenação de 0,27 g (1,16 mmol) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 0,26 g (27%) de di-hidrocalcona depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (20% de EtOAc/hexano). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,83 (d, d, $J=1,8$, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 3,55 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J=6,6$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 205,56, 171,57, 163,11, 142,96, 137,58, 131,43, 120,68, 120,39, 120,37, 119,20, 38,37, 27,77.

HPLCMS (API-ES): $m/z=234,0$.

Exemplo 16: 3-(6-cloro-piridin-3-il)-1-(2-hidróxi-fenil)-prop-2-en-1-ona

[0051] 2,08 g (15,3 mmols) de 2-hidróxi-acetofenona, 2,05 g de 6-cloro-nicotinaldeído (14,5 mmols), e 10 mL de NaOCH₃ a 25% em peso foram reagidos em 50 mL de THF anidro para dar 0,55 g (15%) de calcona depois da purificação. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,61 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,90 (D, J=15,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=15,6 Hz, 1H), 7,55 (d, d, d, J=1,5, 7,2, 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, d, J=0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, d, d, J=1,2, 7,5, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 Hz, CDCl₃) δ 192,84, 163,72, 153,18, 149,97, 139,93, 137,06, 136,87, 129,61, 129,42, 124,69, 122,63, 119,71, 119,05, 118,80.

HPLCMS (APCI+): m/z=260,1.

Exemplo 17: 1-(2-hidróxi-4-(metóxi)-fenil)-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona.

[0052] 4,18 g (21,3 mmols) de 1-(2-hidróxi-4-(metóxi-metóxi)-fenil)-etanona, 2,8 g de 6-metóxi-3-piridino-carboxaldeído (20,4 mmols), e 1,8 g (32,1 mmols) de KOH foram reagidos em 60 mL de EtOH e 20 mL de H₂O para dar 2,18 g (34%) de calcona depois da purificação. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,27 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,95-7,82 (m, 3H), 7,50 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6,67 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,61 (d, d, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

¹³C RMN (75.5 Hz, CDCl₃) δ 191,62, 166,27, 165,56, 163,72, 149,14, 141,03, 136,65, 131,18, 124,21, 119,15, 114,88, 111,67, 108,26, 104,05, 94,08, 56,39, 53,92.

HPLCMS (API-ES): m/z=316,0.

[0053] A hidrogenação de 1,78 g (5,65 mmols) de calcona com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obteve 1,2 g (67%) de di-

hidrocalcona e 2-(1-hidróxi-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propil)-5-(metóxi-metóxi)-fenol depois da purificação por cromatografia em sílica-gel (15% de EtOAc/hexano).

[0054] Di-hidrocalcona: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,60 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, d, $J=2,4$, 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, d, $J=2,4$, 8,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,22 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J=7,5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 203,12, 165,00, 163,59, 162,91, 146,06, 139,06, 131,40, 128,79, 114,23, 110,66, 108,27, 103,79, 94,01, 91,26, 60,35, 56,35, 39,37, 26,39.

HPLCMS (API-ES): $m/z=318,0$.

2-(1-hidróxi-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propil)-5-(metóxi-metóxi)-fenol: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, d, $J=0,6$, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, d, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, d, $J=0,6$, 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, d, $J=2,7$, 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77 (d, d, $J=5,4$, 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H).

^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) δ 162,72, 157,96, 156,68, 145,82, 139,21, 129,37, 127,70, 121,17, 110,62, 107,62, 105,30, 94,42, 74,17, 56,00, 53,53, 38,31, 28,05.

HPLCMS (API-ES): $m/z=320,1$.

Exemplo 18: 1-(2,4-di-hidróxi-fenil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona

[0055] Adicionou-se TFA (2 mL) na forma de gotas, duas gotas de água a uma solução de 1-(2-hidróxi-4-(metóxi-metóxi)-fenil)-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona (1,62 g, 5,11 mmols) em CH_3CN (30 mL) à temperatura ambiente. A reação foi agitada na mesma temperatura por 8 h. Adicionou-se uma solução aquosa 1 N de NaOH à mistura reativa até pH = 7. A camada aquosa foi extraída com 100

mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (15% de EtOAc/Hexano) para produzir 0,5 g (35%) de um sólido branco.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, d, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,33 (d, d, $J=2,4, 9,0$ Hz), 6,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 204,8, 166,4, 164,3, 147,1, 141,0, 133,6, 130,9, 114,1, 111,2, 109,1, 103,6, 54,1, 40,0, 27,6.

HPLCMS (APCI+): $m/z=274.3$.

Exemplo 19: 1-(2-hidróxi-4-((3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3,4,5-triidróxi-6-(hidróxi-metil)-tetraidro-2*H*-piran-2-ilóxi)-fenil)-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona

[0056] Adicionou-se brometo de D-glicopiranosila (0,7 g, 1,7 mmol, 10 mL em CH_2Cl_2 anidro) na forma de gotas a uma solução de 1-(2,4-dihidróxi-fenil-3-6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,234 g, 0,86 mmol) em uma mistura 1:1 de KCl 1 N: NaHCO_3 1 N (10 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada por 24 h sob N_2 . Depois da adição de água, a mistura foi extraída 3X com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com HCl 1N, água, e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas. A purificação por cromatografia em sílica-gel (35% de EtOAc/Hexano) produziu 0,25 g (48%) do açúcar di-hidrocalcona, que foi desprotegido por NaOMe em MeOH à temperatura ambiente produziu 88 mg (49%) do produto di-hidrocalcona glicosilado final.

Intermediário A: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,63 (s, 1H), 8,08 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, d, $J=2,7, 8,7$ Hz, 1H), 6,85-6,68 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,53 (d, d, $J=3,9, 6,3$ Hz, 1H), 5,36-5,29 (m, 2H), 5,24-5,13 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H),

4,21-4,13 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

HPLCMS (APCI+): $m/z=604,0$.

Produto final: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, d, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, d, $J=0,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (d, d, $J=2,4, 8,7$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,4$, 1H), 4,96 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,60 (d, d, $J=3,3, 9,6$, Hz, 1H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,99 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 205,4, 165,7, 165,2, 164,4, 147,1, 140,9, 133,2, 130,8, 115,9, 111,2, 109,5, 105,1, 101,9, 77,1, 74,7, 72,1, 70,1, 62,3, 54,0, 40,3, 27,4.

HPLCMS (ES+): $m/z=436,1$.

Exemplo 20: 1-(2-hidróxi-4-(2-hidróxi-etóxi)phenil)-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-propan-1-ona

[0057] Adicionaram-se carbonato de potássio (1,56 g, 27,8 mmols) e (2-bromo-etóxi)(t-butil)-dimetil-silano a uma solução de 2,4 di-hidróxi-acetofenona (1,58 g, 10,4 mmols) em acetona anidra (30 mL) à temperatura ambiente. A solução foi refluxada por 7 h, e depois vertida sobre água. A camada aquosa foi extraída 3X com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N, água e salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada. A purificação por cromatografia deu 0,36 g do intermediário A e 0,58 g do intermediário B.

[0058] Em um frasco de 100 mL com fundo redondo, 0,36 g do intermediário A (1,80 mmol), 0,25 g de 6-metóxi-nicotinaldeído (1,80 mmol) em 10 mL de EtOH foram tratados com 0,154 g de KOH (2,75 mmol) em 5 mL de água à temperatura ambiente. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 7 h e vertida sobre água. O pH foi ajustado para pH = 7 por HCl 1 N e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada três vezes com água e salmoura, secada (Na_2SO_4)

e concentrada. A calcona (0,18 g, 0,57 mmol) foi então hidrogenada em uma mistura 2:1 de THF:MeOH com uma quantidade catalítica de 10% de Pd/C obtendo 0,15 g (83%) do produto final.

Intermediário A: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,54 (d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H), 6,37 (d, d, $J=2,4$, 9,0 Hz, 1H), 6,34 (d, d, $J=2,4$, 8,7 Hz, 1H), 4,02 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J=4,2$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

HPLCMS (ES+): $m/z=196,9$.

Intermediário B: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,6 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,37-6,36 (m, 2H), 3,97 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

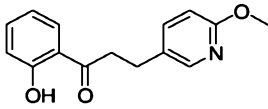
Produto final: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (d, $J=0,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, d, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, d, $J=2,4$, 9,0 Hz, 1H), 6,43 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J=4,2$ Hz, 2H), 3,93-3,85 (m, 5H), 3,31-3,21 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

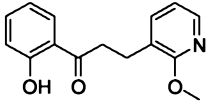
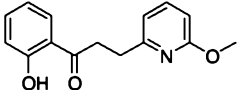
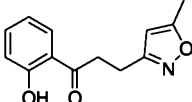
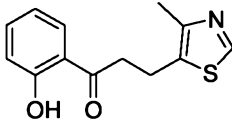
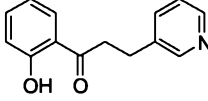
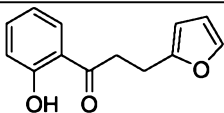
^{13}C RMN (75.5 Hz, CD_3OD) δ 205,1, 166,9, 166,2, 164,4, 147,1, 140,9, 133,2, 130,9, 114,8, 111,2, 108,7, 102,5, 70,9, 61,3, 54,0, 40,1, 27,5.

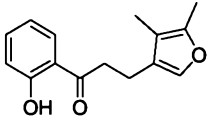
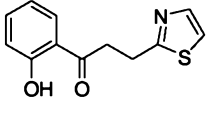
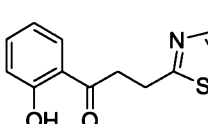
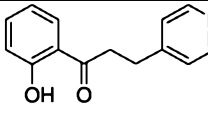
HPLCMS (ES+): $m/z=318,0$.

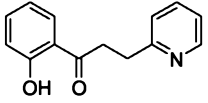
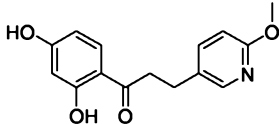
Exemplo 21

[0059] Os dados dos testes de sabor de alguns compostos estão indicados abaixo. O teste de sabor foi feito por um quadro de provadores experientes.

Exemplo	Estrutura	Resultados do Sabor em Água
1		5 ppm, doce muito fraco, 20 ppm fracamente doce, 100 ppm doce muito forte, sabor amargo fraco

Exemplo	Estrutura	Resultados do Sabor em Água
3		Doce muito fraco a 1 ppm, 10 ppm , 50 ppm amargo, fracamente doce e queimante
2		Ligeiramente doce/amargo a 10 ppm, doce, amargo, ligeiro sabor de fruta a 100 ppm
6		0,1 ppm, ligeiramente amargo, 1 ppm, ligeiramente amargo, ligeiramente doce, 10 ppm, carnosos, <i>umami</i> , semelhante a sabão, irritante, alho, 100 ppm, <i>umami</i> , amargo, semelhante a sabão, alho
4		0,1 a 1 ppm, petróleo, enxofre, 10 ppm doce muito fraco, carnosos, 100 ppm doce, carnosos, semelhante a gás, amargo, indelével
7		0,1 ppm, nada, 1 ppm, doce muito fraco, adstringente, 10 ppm, ceroso, doce retardado, adstringente, 100 ppm, doce fraco, químico, amargo
8		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, sabão, doce retardado, 1 ppm, sabão, <i>umami</i> , amargo, 10 ppm, aroma licoroso aroma, semelhante a sabão, doce fraco, amargo, vegetal, terpeno, 100 ppm, amargo, aroma licoroso, doce fraco,

Exemplo	Estrutura	Resultados do Sabor em Água
		aipo, <i>umami</i> , carnosos
10		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, floral, semelhante a sabão, 1 ppm, floral, sabão, adstringente, semelhante a pinho, 10 ppm, amargo fraco, vegetal, semelhante a pinho, adstringente, 100 ppm, ligeiramente doce, amargo, semelhante a pinho, vegetal, azedo
15		0,01 ppm, 0,1 ppm, sabor restante <i>umami</i> retardado, 1 ppm, plástico fraco, sabão, <i>umami</i> , adstringente, 10 ppm, adstringente, <i>umami</i> forte, sabão fraco, ligeiramente amargo, 100 ppm, amargo, <i>umami</i>
11		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, amargo muito fraco, 1 ppm, adstringente, amargo, 10 ppm, amargo, adstringente, 100 ppm, amargo, terpeno, amargo fraco
13		0,01 ppm a 0,1 ppm, nada, 1 ppm, doce fraco, 10 ppm, doce, 100 ppm, muito doce, licoroso indelével

Exemplo	Estrutura	Resultados do Sabor em Água
12		1 ppm, <i>umami</i> , 10 ppm, intenso sabor semelhante a <i>umami</i> , 100 ppm, <i>umami</i> forte, ligeiramente amargo.
18		100 ppm, doce

Exemplo 22

[0060] Dados da avaliação do composto do Exemplo 13, ilustrando como ele modifica um sabor em água e na aplicação

Morango A= bala de morango, Morango B= morango verde, Morango C= morango floral, Morango D= morango com sabor da fruta, Aroma Vanilhado A= vanilhado, leitoso, sabor cremoso:

Aplicação	Aroma	Avaliação do Proveedor
água	Morango A @ 0,2%	Verde, semelhante a bala, caráter de lactona moderado, podre passado
água	Morango A @ 0,2% + 20ppm do composto 13	Caráter verde permanece, mas mais leve, caráter mais doce que remove a margem semelhante à bala associada com o aroma. O caráter é mais suculento, e mais parecido com morango & creme com alguns desvios de plástico.
água	Morango B @ 0,2%	Morango ligeiramente verde
água	Morango B @ 0,2% + 20ppm do composto 13	Mais doce, menos verde, nota semelhante a maltol mais esmagado, alguns desvios de plástico

água	Morango C @ 0,2%	Ligeiramente verde, floral, morango do tipo Kool-aid
água	Morango C @ 0,2% + 20 ppm do composto 13	Menos verde, menos floral, nota de açúcar caramelado queimado, caráter de morango e caráter do tipo cumarina é intensificado.
água	Intensificador de Doçura Aroma A em Drinque do tipo Uva com Redução de 25% de açúcar	Caráter de uva doce, alguma parte do perfil meio-ácido foi removida, caráter doce indelével não observado no alvo
Água	Intensificador de Aroma Aroma A + 5 ppm do composto 13 em Drinque do tipo Uva com redução de 25% de açúcar	Caráter de uva doce com meio-ácido recuperado, caráter de doce intensificado sem indelebilidade, mais de um acabamento semelhante a açúcar abrupto para o perfil de aroma
Sorvete de baunilha com 8% de sorvete com gordura vegetal	Aroma de Baunilha A @ 0,5%	vanilhado, leitoso, cremoso
Sorvete de baunilha com 8% de sorvete com gordura vegetal	Aroma de Baunilha A @ 0,5% + 10 ppm do composto 13	cremoso, vanilhado, doce, ligeiramente cozido
Sorvete de baunilha com 8% de sorvete	Aroma de Baunilha A @ 0,5% + 15 ppm do composto 13	cremoso, doce, vanilhado, sabor restante de baunilha doce indelével

com gordura vegetal		
Sorvete de baunilha com 8% de sorvete com gordura vegetal	Aroma de Baunilha A @ 0,5% + 30 ppm do composto 13	doce, vanilhado, sabor restante de baunilha doce indelével
logurte de morango, 3% de gordura, 7% de açúcar	Aroma de Morango D @ 0,1%	De fruta, verde, fresco, esmagado, floral
logurte de morango, 3% de gordura, 7% de açúcar	Aroma de Morango D @ 0,1% + 10 ppm do composto 13	De fruta, ligeiramente fermentado, caramelo, verde
logurte de morango, 3% de gordura, 7% de açúcar	Aroma de Morango D @ 0,1% + 25 ppm do composto 13	De fruta, doce, fermentado, caramelo semelhante a maçã
logurte de morango, 3% de gordura, 7% de açúcar	Aroma de Morango D @ 0,1% + 50 ppm do composto 13	Fermentado, doce, dourado, caramelo, banana passada
Aplicação	Aroma	Avaliação do Painel
água	7% de açúcar + 20 ppm do composto 13	Mais doce do que 7% de açúcar, pouco floral, mais cheio, caráter doce ligeiramente mais longo, final ligeiramente retardado, mais doce do que 7% com um início retardado
água	7% de açúcar + 50 ppm do composto 13	Mais doce do que o acima, muito perto de 9% de açúcar – quase uma muita pequena

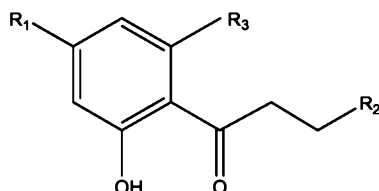
		diferença, ligeiramente plástico
água	7% de açúcar com 0,105% de ácido cítrico + 20 ppm do composto 13	Mais doce do que o controle, não afetando a acidez, final agradável, notas de assado mais doce, algodão-doce
água	7% de açúcar com 0,105% de ácido cítrico + 50 ppm do composto 13	Mais doce do que a amostra a 20 ppm, mofado, puro, não aquela indelebilidade
2% de leite	20 ppm do composto 13	Ligeira mudança no perfil, mais doce do que o controle (2% de leite)
Cereal	50% de açúcar reduzido + 20 ppm do composto 13	Não indelével, notas de mais assado, torrado, mais doce do que o controle
Cereal	50% de açúcar reduzido + 50 ppm do composto 13	Mais doce do que 50% do controle reduzido, melhor desempenho, mais doce do que 20 ppm, talvez desvio ligeiro, perto do alvo
Cereal	50% de açúcar reduzido + 20 ppm do composto 13 + 100 ppm Aroma doce B	agradável, funciona bem, mais perto do sabor de açúcar, claramente mais doce do que 50% reduzido, mais doce, perto do alvo, doçura tardia mais alta e doçura mais longa do que o acima

[0061] Embora os compostos, métodos para proporcionar sabores e produtos que podem ser tomados e ingeridos por via oral tenham sido descritos acima com relação a modalidades ilustrativas, deve-se entender que outras modalidades similares podem ser usadas, ou

modificações e adições podem ser feitas nas modalidades descritas para realizar a mesma função sem fugir delas. Além disso, todas as modalidades descritas não estão necessariamente nas alternativas, pois várias modalidades da invenção podem ser combinadas para proporcionar as características desejadas. Variações podem ser feitas pelos versados nessas técnicas sem fugir do espírito e âmbito da invenção. Portanto, os compostos, métodos e produtos não devem estar limitados a qualquer modalidade individual, mas ao invés disso devem ser interpretados amplamente e o âmbito de acordo com o enunciado das reivindicações apensadas.

REIVINDICAÇÕES

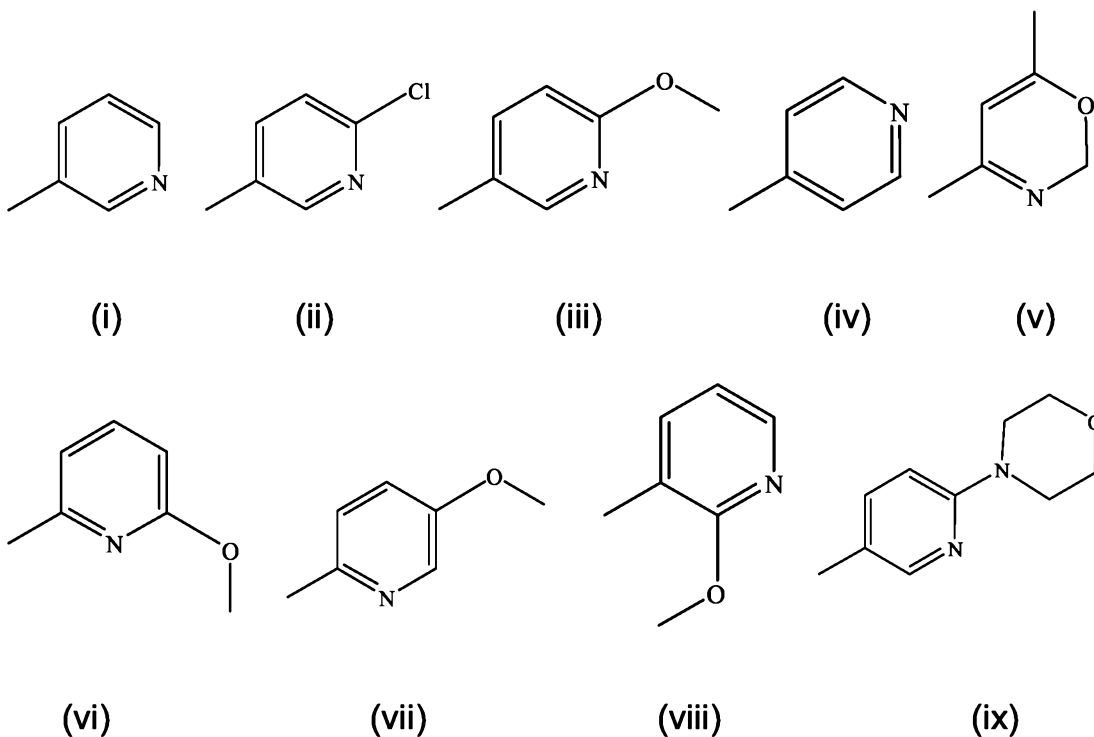
1. Método para proporcionar sabor a uma composição adaptada para ser tomada por via oral, caracterizado pelo fato de que compreende adicionar ao dito produto pelo menos um composto, incluindo seus sais, selecionado entre os compostos da fórmula:

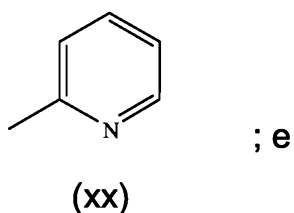
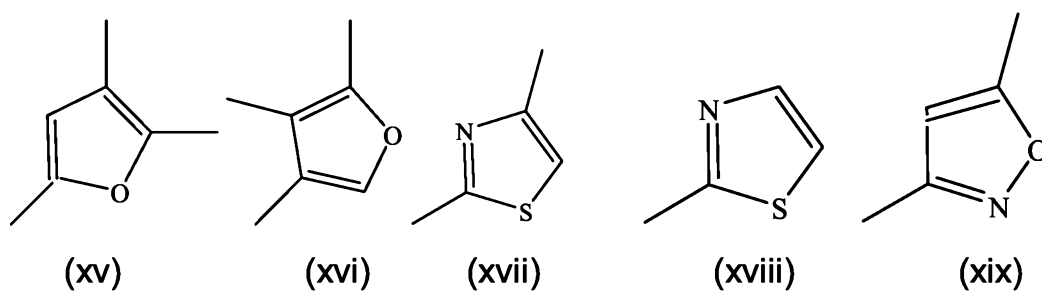
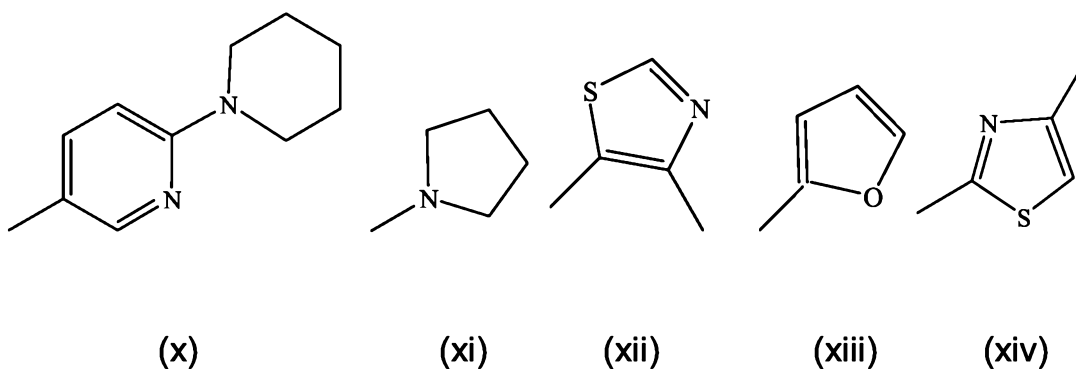


na qual

R₁ compreende H ou OH,

R₂ compreende uma porção heterocíclica selecionada dentre:

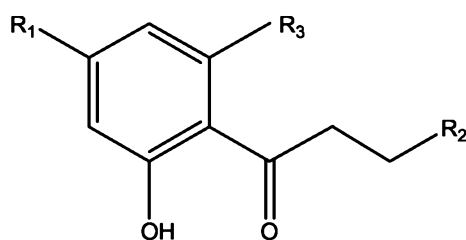




R_3 compreende H ou OH.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_2 é selecionado dentre as porções (iii), (iv), (vii), (viii), (xiii), (xvii) e (xviii).

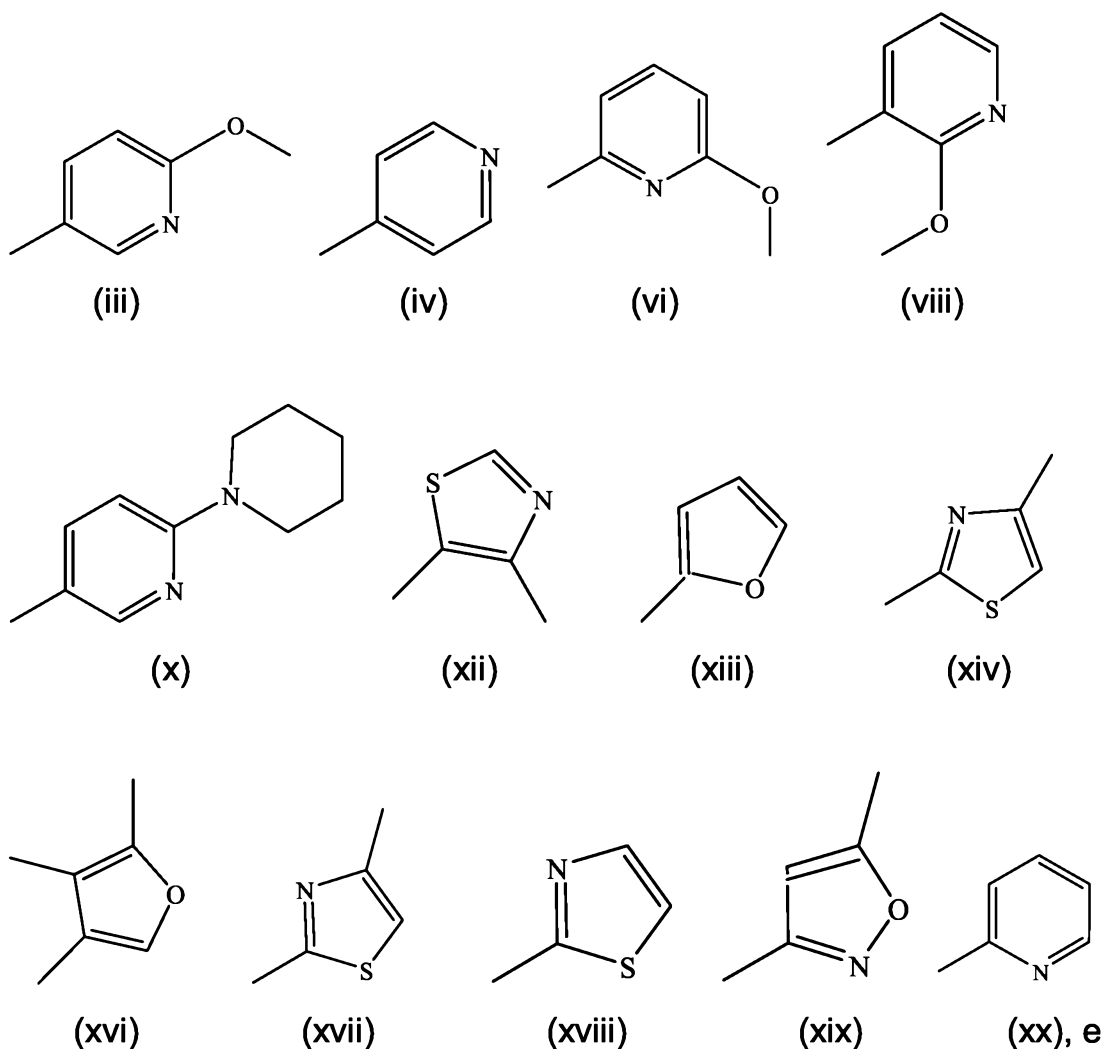
3. Composto, incluindo seus sais, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



na qual

R_1 compreende H, OH ou $O(CH_2)_2OH$,

R_2 compreende uma porção selecionada dentre:



R_3 compreende H ou OH;

de tal modo que:

(a) quando R_1 compreende H, R_2 é seleccionado no grupo que consiste nas porções (iii), (iv), (vi), (viii), (x), (xii), (xiii), (xiv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix) e (xx);

(b) quando R_1 compreende OH, R_2 compreende a porção (iii) ou (iv); e

(c) quando R_1 compreende $-OCH_2CH_2OH$, R_2 compreende a porção (iii).

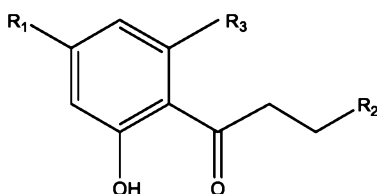
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito composto compreende 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona.

5. Método para reduzir o teor de edulcorante natural ou

artificial de um produto de consumo que contém edulcorante, e, ao mesmo tempo, mantendo a doçura, caracterizado pelo fato de que compreende adicionar de 0,01 a 600 ppm de 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona ao dito produto.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionar à dita 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona e pelo menos outro composto intensificador de doçura ao dito produto.

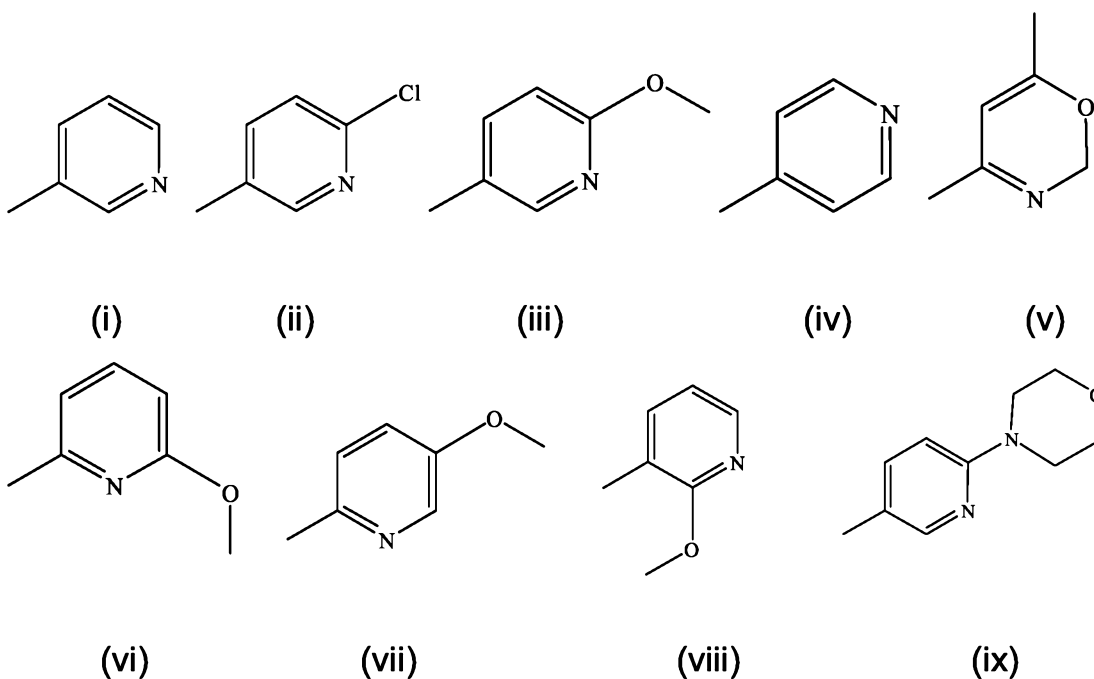
7. Produto, que pode ser tomado por via oral, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um composto que proporciona sabor, incluindo seus sais, da fórmula:

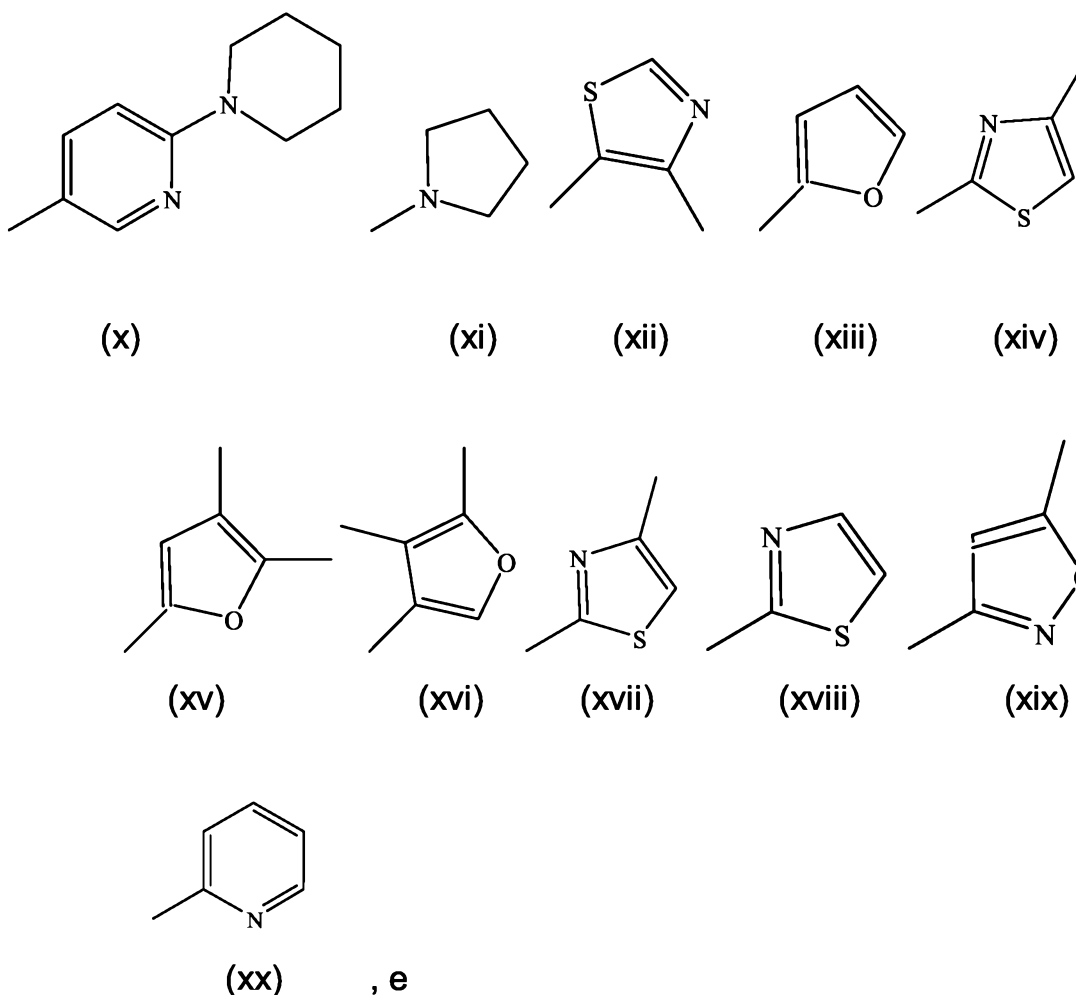


na qual

R_1 compreende H ou OH,

R_2 compreende uma porção heterocíclica selecionada dentre:





R_3 compreende H ou OH.

8. Produto, que pode ser tomado por via oral, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o dito composto que proporciona sabor compreende 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona.

9. Produto, que pode ser tomado por via oral, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito composto que proporciona sabor compreende 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona e pelo menos um outro composto intensificador de doçura.

10. Produto, que pode ser tomado por via oral, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é um produto de consumo que contém edulcorante.

11. Produto, que pode ser tomado por via oral, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o dito composto

que proporciona sabor compreende 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona.

12. Produto, que pode ser tomado por via oral, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o dito composto que proporciona sabor compreende 1-(2-hidróxi-fenil)-3-(piridin-4-il)-propan-1-ona e pelo menos um outro composto intensificador de doçura.