



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91532 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C275/42 A	C07C275/30 B
C07C311/47 B	C07C335/22 B
C07D213/40 B	C07D213/81 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.23	(73) <i>Titular(es):</i> NUTRASWEET COMPANY, THE 1751 LAKE COOK ROAD DEEFRIELD, IL 60015 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.08.23 US 235396 1989.08.21 US 395242	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> DAROLD L. MADIGAN US GEORGE W. MULLER US ERIC WALTERS US JOHN C. CULBERSON US GRANT E. DUBOIS US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/94 1994.10.13	(74) <i>Mandatário(s):</i> AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ARIL-UREIAS E ARIL-TIO-UREIAS SUBSTITUIDAS COM ELEVADA POTÊNCIA EDULCORANTE E DE COMPOSIÇÕES ADULCORANTES QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Wifama

P.I.Nº. 91 532

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

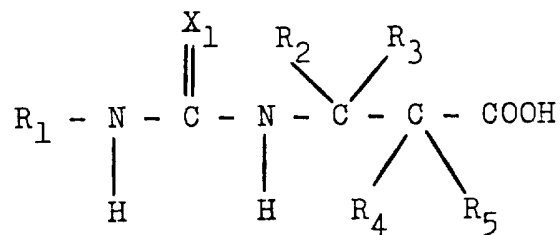
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ARIL-UREIAS E ARIL-TIO-UREIAS
SUBSTITUÍDAS COM ELEVADA POTÊNCIA EDULCORANTE E DE COMPOSI-
ÇÕES EDULCORANTES QUE AS CONTEM"

que apresenta

THE NUTRASWEET COMPANY, americana (Estado de Delaware), comer-
cial e industrial, com sede em 1751 Lake Cook Rd., Deerfield,
Il 60015,
Estados Unidos da América

R e s u m o

A invenção refere-se ao processo para a preparação de aril-
ureias e aril-tio-ureias, com elevada potência edulcorante,
de fórmula

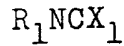


na qual os símbolos X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 têm as significa-
ções indicadas nas reivindicações,

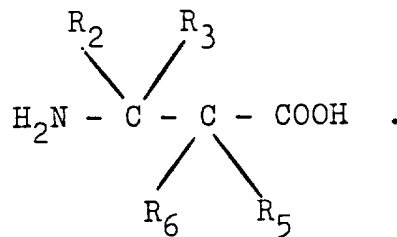
e dos seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis,

Wifama²

o qual inclui a reacção dum composto de fórmula



com um composto de fórmula



As referidas ureias e tio-ureias são usadas como ingredientes activos de composições edulcorantes e para adoçar alimentos, bebidas, cosméticos, etc.

HISTORIAL DA INVENÇÃO

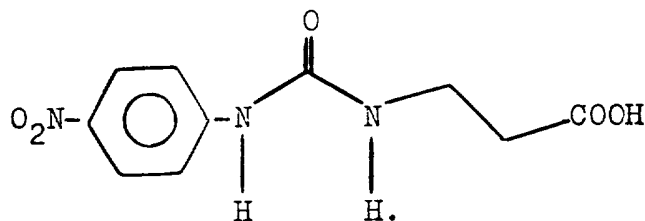
Este Pedido de Depósito tem uma continuação do Pedido de Depósito de Patente Americana número de série 07/235 296, o qual é aqui incorporado como referência.

A presente invenção refere-se a aril-tio-ureias substituídas, as quais são úteis como agentes edulcorantes. Adicionalmente, a presente invenção refere-se a processos para a preparação de novos compostos, bem como composições edulcorantes e pro-

Wifama³

— dutos alimentares que compreendem ureias e tio-ureias como edulcorantes.

Certos derivados de ureia e tio-ureias são conhecidos na técnica como edulcorantes. O edulcorante conhecido mais comum, suosano, por exemplo, tem a seguinte estrutura:



O suosano foi registado por Peterson e Muller (Chem. Ber. ... 1948, 81, 31 e Angew, Chem. 1948, 60A, 58). Outros exemplos de compostos de ureia e tio-ureias encontram-se em Z. Lebensm Unters. Forsch. 1982, 175, 266; Patente Japonesa 61-260052; Rec. Trav. Chim. 1884, 3, 223; e J. American Chemical Society 1926, 48, 1069; Naturwissenschaften 1981, 68, 143; e Patente Americana Nº. 4 645 678 de Nofre et al.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, as ureias substituídas são úteis como agentes edulcorantes. (Para os propósitos desta invenção, o termo "ureia" inclui os compostos inventados, que são ureias e tio-ureias). As ureias presentes podem ser adicionadas a produtos alimentares em quantidades suficientes para edulcorarem os alimentos até ao nível desejado de doçura.

4
Wifama

As ureias da invenção podem ser preparadas fazendo-se reagir um isocianato ou um isotiocianato com uma amina ou anilina. Pode ser produzida uma vasta variedade de ureias por meio deste processo.

Os compostos de ureia particularmente desejados incluem:

N-(4-carbamoil-fenil)-N'-[3-(3-fenilpropiónico)]7 ureia,

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-fenilpropiónico)]7 ureia,

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-ácido (3-piridilo)propiónico)]7 ureia,

N-(4-etoxicarbonilfenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]7 ureia,

N-(4-etoxicarbonilfenil)-N'-[3-(3-(ácido 3-piridil)propiónico)]7 ureia,

N-(4-nitrofenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]7 ureia, e

N-(4-nitrofenil)-N'-[3-(3-ácido (3-piridil)propiónico)]7 ureia,

N-(4-formil-fenil)-N'-[3-(3-(ácido 3-piridilpropiónico)]7 ureia,

N-[5-(2-cianopiridil)]7-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]7 ureia,

N-[5-(2-cianopiridil)]7-N'-[3-(3-ácido(3-piridil)propiónico)]7-ureia,

N-[5-(2-carbamoilpiridil)]7-N'-[3-(ácido 3-fenil-propiónico)]7-ureia,

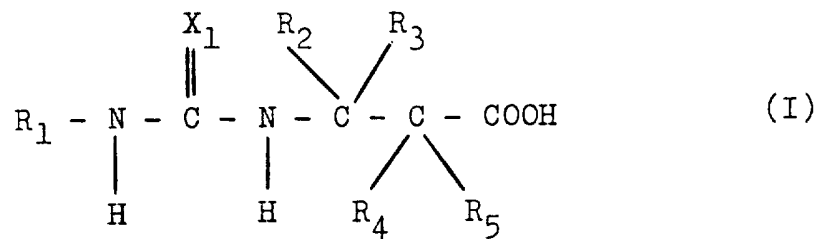
N-[5-(2-carbamoilpiridil)]7-N'-[3-(3-ácido(3-piridil)propiónico)]7 ureia,

N-[5-(2-formil-piridil)]7-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]7-ureia,

N-[5-(2-formil-piridil)]7-N'-[3-(3-ácido(3-piridil)propiónico)]7 ureia,

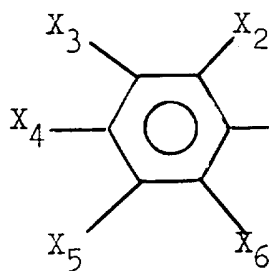
DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

As ureias substituídas da presente invenção são representadas pela seguinte fórmula:



na qual X_1 é O ou S;

R_1 é um grupo arilo incluindo um grupo cíclico eventualmente substituído, um grupo heterocíclico eventualmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos eventualmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos opcionalmente substituídos ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, correspondendo o referido fenilo à fórmula



em que

X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto que consiste em:

Wifama⁶

H,
CF₃,
CF₂CF₃,
CH₂CF₃,
alquilo em C₁-C₄,
CH=NOCH₃,
CH=NOH,
CHO,
CH₂OCH₃,
CH₂OH,
CN,
COCF₃,
CO alquilo em C₁-C₃,
CONH₂,
CONH alquilo em C₁-C₃,
CON (alquilo em C₁-C₃)₂,
COO alquilo em C₁-C₃,
COOH,
NH₂,
NH alquilo em C₁-C₃,
N (alquilo em C₁-C₃)₂,
NHCHO,
Cl, com a condição de que X₃ e X₅ não podem ser
ambos Cl, Br,
F,
I,
NHCHO,

7
Vifanna

NHCOCH_3 ,

NHCONH_2 ,

NHSO_2CH_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-COOH}$,

NO_2 ,

O alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, com a condição de que

X_4 não pode ser OCH_2CH_3 ,

OCOCH_3 ,

OH ,

S alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2 alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2NH_2 ,

SO_2NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2N (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$) $_2$,

SO_3H ,

em que os substituintes em quaisquer dois dos grupos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ou X_6 formam um anel fundido; e

R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consistem em

H,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadeia linear ou ramificada
opcionalmente substituído,

alquilo em $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico opcionalmente substituído,

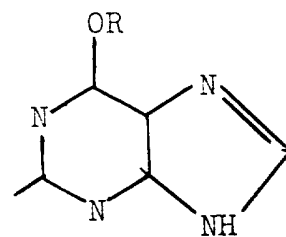
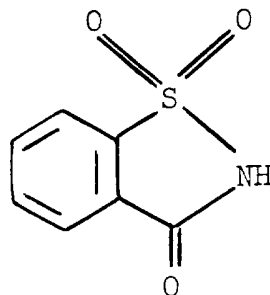
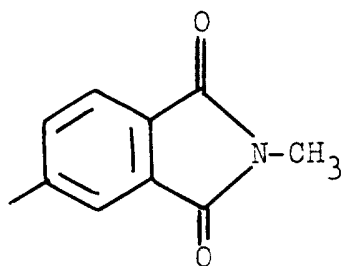
grupos cíclicos opcionalmente substituídos,

grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos,

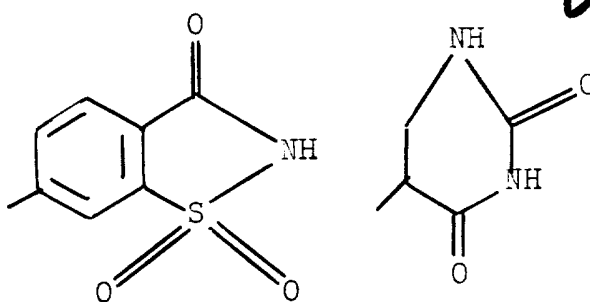
incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, grupos bicíclicos opcionalmente substituídos, incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou fenilo eventualmente substituído,

e dos seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 fôr NO_2 , ou CN , pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 fôr CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H.

As fórmulas heterocíclicas adequadas para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ou R_5 incluem os seguintes grupos opcionalmente substituídos: piridinas tiazóis, indóis, naftiridinas, quinolinas, pteridinas, tiofenos, benzotiofenos, naftotiofenos, tiantrenos, furanos, piranos, isobenzofuranos, cromenos, xantenos, fenoxantinas, pirróis, isoindóis, indolizinas, piridazinas, pirimidinas, pirazinas, pirazóis, imidazóis, pirróis, indazóis, purinas, quinolizinas, ftalazinas, quinoxalinas, quinazolinas, carbazóis, carbolinas, fenantridinas, acridinas, pirimidinas, fenantrolinas, fenazinas, fenarsazinas, isotiazóis, fenotiazinas, isoxazóis, tetrazóis, furazanos e grupos heterocíclicos com as seguintes fórmulas:



9
Wifama



nas quais R é H ou alquilo em C₁-C₆. As fórmulas heterocíclicas podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes, tais como, por exemplo, alquilo em C₁-C₆, halogéneo, NO₂, CN, trihalogéneo-metilo, carbamoilo, formilo, dihalogéneo-metilo, hidroxilo ou hidroxialquilo.

Os grupos substituintes R₂, R₃, R₄, ou R₅ preferidos incluem H,

piridilo e piridilo substituído,

fenilo e fenilo substituído,

C₂-C₁₃ alc(en)(in)il linear,

C₂-C₁₃ alc(en)(in)il ramificado,

C₄-C₁₃ alc(in)il cicloalc(en)il,

C₄-C₁₃ cicloalc(en)il alc(in)il,

C₅-C₁₃ alc(en)il cicloalc(en)il alc(in)il,

C₇-C₁₃ alc(en)il bicicloalc(en)il,

C₇-C₁₃ bicicloalc(en)il fundido,

C₈-C₁₃ bicicloalc(en)il fundido alc(en)il,

C₈-C₁₃ bicicloalc(en)il alc(en)il fundido,

C₉-C₁₃ bicicloalc(en)il alc(en)il fundido alcenil,

C₁₀-C₁₃ tricicloalc(en)il fundido,

C₁₁-C₁₃ tricicloalc(en)il fundido alc(en)il,

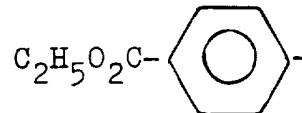
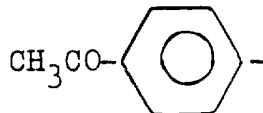
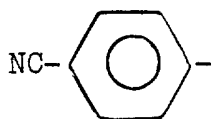
Wifama

- C₁₁-C₁₃ tricicloalc(en)il alc(en)il fundido, ou
C₁₁-C₁₃ tricicloalc(en)il alc(en)il fundido alc(en)il.

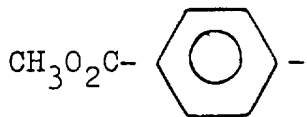
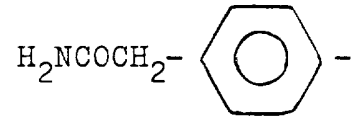
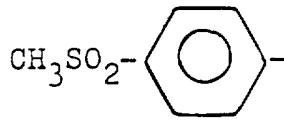
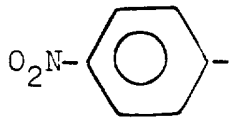
Os grupos R₂, R₃, R₄, ou R₅ especificamente preferidos incluem CH(CH₃)C₆H₅, S-fenil-etil alquilo substituídos, difenil-metil, piridilo, piridil-metilo, piperidilo, homopiperidilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, pirazinilo, pirimidilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo, OCH₂C₆H₅, piranilo, tetrahidropiranilo, benzofuranilo, metoxifenilo, metiloxicarbonil-fenilo, 3,4-metileno-dioxifenilo, morfolinilo, benzoxazolilo, acetamido-fenilo, ciano, nitro, tienilo, tienil-metilo, tetrahydro-3-tiofeno, benzotienilo, 2,2,4,4-tetrametil-tiaciclobut-3-ilo, tiazolilo, isotiazolilo, SO₂C₆H₅, -SO₂C₆H₅(SO₂C₆H₂ (2,4,6-trimetil)SO₂-C₆H₂(2,4,6-tri-isopropil)) alquilo substituído, SO₂c-C₆H₁₁, SO₂c-C₇H₁₃, 6-oxo-cis-hidraindanilo, clorofenilo, fluorofenilo e trifluorofenilo.

Os compostos particularmente preferidos são as ureias, nas quais o grupo R₂ é escolhido no grupo constituído por piridilo e piridilo substituído, benzilo, fenilo e fenilo substituído, benzidrilo, e cicloalquilos substituídos.

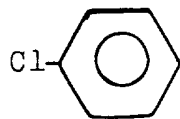
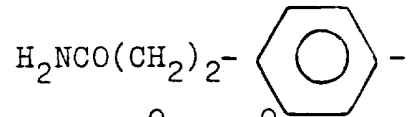
De preferência a ureia da invenção é aquela em que o grupo R₁ é:



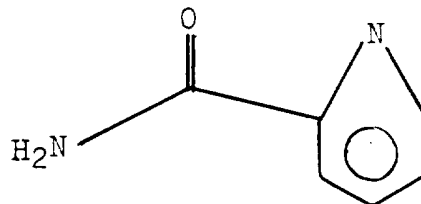
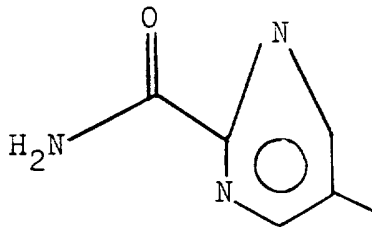
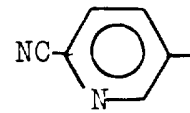
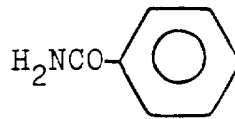
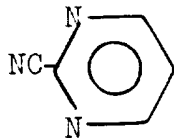
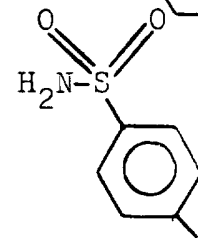
11
Wifama



2-indanilo



6-indazolilo



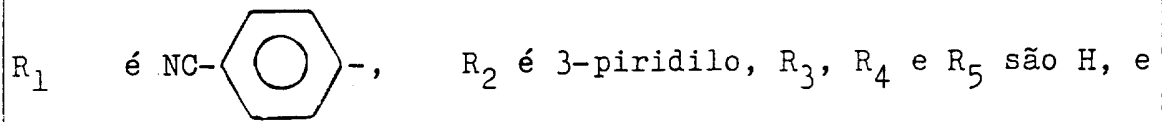
R_2 é fenilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 4-metoxifenilo, naftilo, quinolino, isoquinolilo ou $(CH_2)_{1-6}$ (cicloalquilo),

R_3 , R_4 e R_5 são H, e

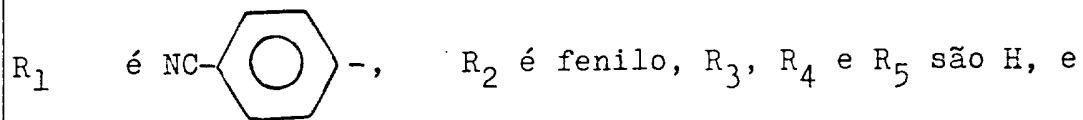
X_1 é O.

Existem duas formas isoméricas (R) e (S) de alguns compostos preferidos. A forma que apresenta potência edulcorante mais elevada crê-se que seja o isômero (S), e é, portanto, o preferido para o objectivo da presente invenção.

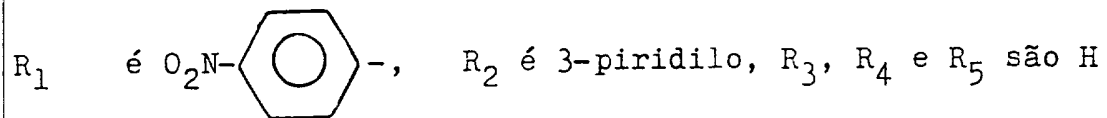
— Os compostos particularmente preferidos incluem aqueles em que:



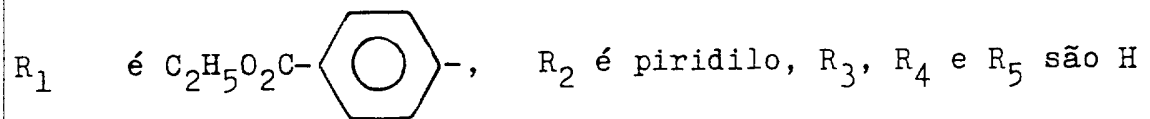
X_1 é O.,



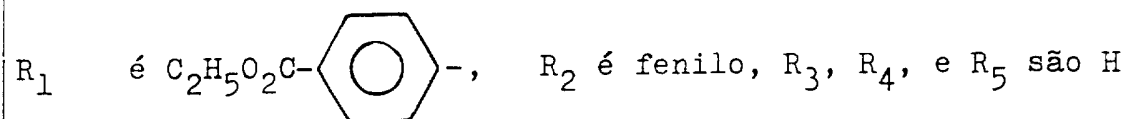
X_1 é O,



X_1 é O,

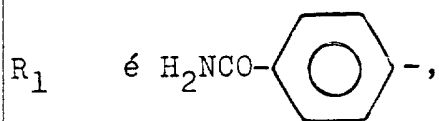


e X_1 é O,



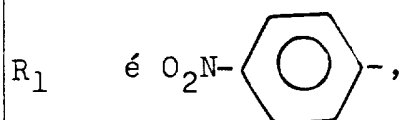
e X_1 é O,

Wifama



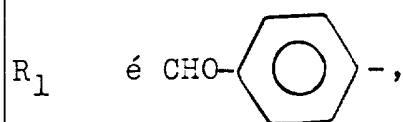
R_2 é fenilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H e

X_1 é O,



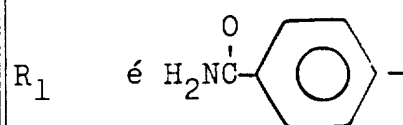
R_2 é fenilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H e

X_1 é O,



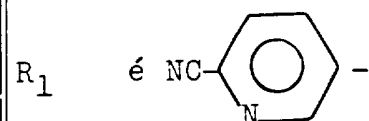
R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 , e R_5 são

H e X_1 é O,



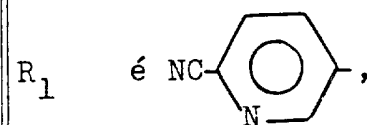
R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 e R_5 são

H e X_1 é O,



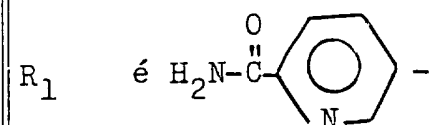
R_2 é fenilo R_3 , R_4 e R_5 são H

e X_1 é O,



R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 e R_5 são

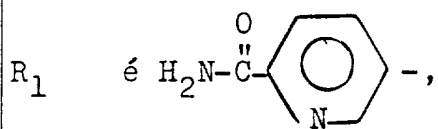
H e X_1 é O



R_2 é fenilo R_3 , R_4 e R_5 são H e

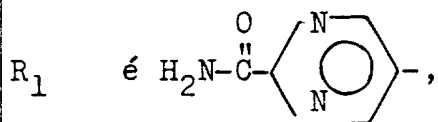
X_1 é O,

Vifanna



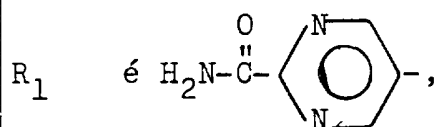
R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 , e R_5 são

H e X_1 é O,



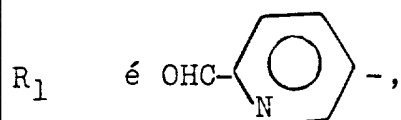
R_2 é fenilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H e

X_1 é O,



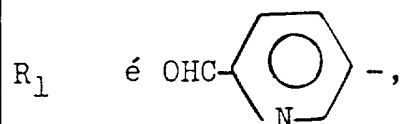
R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 , e R_5 são

H e X_1 é O



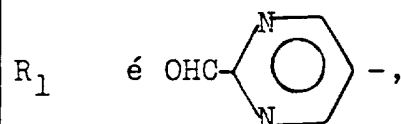
R_2 é fenilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H e

X_1 é O,



R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 , e R_5 são

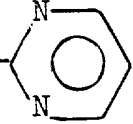
H e X_1 é O



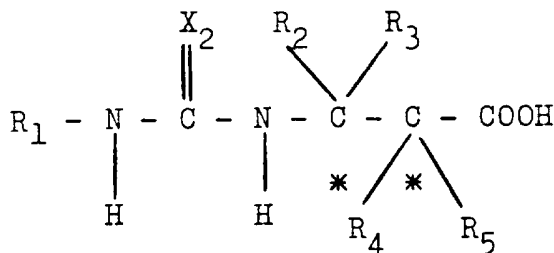
R_2 é fenilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H

e X_1 é O

Wifama

R_1 é OHC- -, R_2 é 3-piridilo, R_3 , R_4 , e R_5 são H e X_1 é O.

As ureias presentes incluem também os seus sais fisiologicamente aceitáveis e os compostos acima descritos. As ureias podem possuir dois átomos de carbono assimétricos, isto é, zonas opticamente activas, assinaladas por asterisco na seguinte fórmula estrutural:



Estas ureias existem sob duas formas enantioméricas (R) e (S), se elas apresentarem uma zona opticamente activa. Se as duas zonas forem opticamente activas, existem quatro formas diastereoméricas possíveis: (R)(R), (R)(S), (S)(R), e (S)(S).

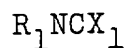
A presente invenção refere-se também a produtos alimentares que compreendem os compostos de ureia presentes como agentes edulcorantes, tanto sozinhos como associados a outros edulcorantes. A presente invenção desenvolve também um processo para adoçar produtos comestíveis, tais como alimentos, bebidas, pastilhas elásticas, doçaria, composições farmacêuticas, preparações veterinárias e semelhantes.

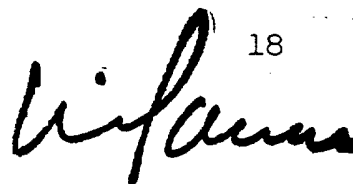
A presente invenção contempla ainda composições das presentes

ureias em combinação com outros agentes edulcorantes e/ou substâncias veiculares fisiologicamente aceitáveis, os quais podem ser agentes de enchimento. As substâncias veiculares adequadas incluem água, dextrose polimérica, como a polidextrose, amido, e amidos modificados, maltodextrinas, celulose, metilcelulose, maltitol, celobitol, carboxi-metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hemiceluloses, celuloses microcristalinas, outros derivados da celulose, alginato de sódio, pectinas e outras gomas, lactose, maltose, glucose, leucina, glicerol, manitol, sorbitol, bicarbonato de sódio e os ácidos fosfórico, cítrico, tartárico, fumárico, benzóico, sórbico, propiônico, e seus sais de sódio, potássio e cálcio, e misturas de todos os acima referidos.

Os agentes edulcorantes adequados, que podem ser usados em combinação com as ureias da presente invenção, podem ser açúcares ou edulcorantes de elevada potência, tais como a sacarose, xaropes de milho, frutose, xarope de milho com elevado teor de sacarose, aspartamo, alitamo, neoesperidina, di-hidrocalcone, isomaltulose hidrogenada, (Palatinite), edulcorantes do tipo esteviosido, L-açúcares, glicirhizina, xilitol, lactitol, neo-açúcar, acesulfam-K, sacarina (sal de sódio, potássio ou cálcio), ácido ciclâmico (ou seu sal de sódio, potássio, ou cálcio), sucralose, monelina, taumatina e suas misturas.

A presente invenção refere-se também a novos processos de preparação dos compostos de ureia da invenção. Um isocianato de fórmula





Em alguns dos compostos desejados, é preferível isolar uma das duas formas enantioméricas. Faz-se reagir um aldeído e uma amina quiral para produzir uma base Schiff. A base Schiff reage com um halogeno-acetato de metilo em THF com um metal, tal como o zinco, para originar uma mistura diastomérica de uma β -lactama. O diastomero desejado é separado após a hidrólise e esterificado da β -lactama, para produzir um éster de um primeiro β -aminoácido. Após a hidrogenólise, é obtido o esteroisómero desejado de um segundo β -aminoácido.

Para algumas aplicações não é necessária a esterificação. Nestes processos, o diastómero desejado da β -lactama é isolado e então hidrolizado para produzir uma mistura diastomérica de um primeiro β -aminoácido. O primeiro β -aminoácido é então hidrogenolizado, para se obter o esteroisómero desejado de um segundo β -aminoácido.

A presente invenção refere-se também a um processo para adoçar produtos alimentares ou comestíveis. Para tal uso, as ureias da invenção são adicionadas a um qualquer produto de consumo que se deseje adoçar. Os compostos de ureia da invenção são adicionados a tais produtos em quantidades efectivas para conferir o nível desejado de doçura. A quantidade óptima do agente edulcorante ureia variará dependendo de vários factores incluindo a potência edulcorante de uma ureia específica como agente edulcorante, armazenamento e condições de uso do produto, os componentes particulares do produto, o perfil de aroma do produto comestível, e o nível de edulcorante desejado. Um perito na técnica pode facilmente determinar a quantidade óptima do agente edulcorante a ser usada numa formulação particular de um produto alimentar realizando para tal experiências (sensoriais) de rotina de edulcorantes. Geralmente, os agentes edulcorantes presentes são adicionados aos produtos comestíveis em quantidades compreendidas no in-

tervalo de cerca de 0,00001 a cerca de 0,1 % em peso do produto comestível, vantajosamente no intervalo de cerca de 0,00005 a cerca de 0,05 % em peso e preferivelmente entre cerca de 0,001 a cerca de 0,02 % em peso. Os concentrados, como é óbvio, compreenderão percentagens mais elevadas do(s) agente(s) edulcorante(s), e serão diluídos para os seus objectivos finais.

Os produtos adequados que são edulcorados pelos agentes edulcorantes presentes incluem quaisquer produtos, para os quais se deseja um componente de aroma edulcorante, tais como produtos alimentares (para consumo humano ou animal), bebidas (alcoólicas, refrigerantes, sumos, bebidas carbonatadas), produtos de confeitaria (doces, pastilhas elásticas, produtos de doçaria, pastelaria, padaria, etc.), produtos de higiene, cosméticos, produtos farmacêuticos e veterinários. Nas pastilhas elásticas, as ureias presentes podem ser adicionadas em quantidades excessivas de uma sacarose equivalente à normalmente encontrada nas pastilhas. Esta quantidade em excesso de ureia edulcorante pode desenvolver um aroma doce mais prolongado devido à sua baixa solubilidade comparada à sacarose e aumento do aroma (apaladante).

As ureias presentes podem ser adicionadas sob a forma pura aos alimentos para lhes conferir sabor doce. No entanto, devido à elevada potência edulcorante dos agentes edulcorantes da presente invenção, estes são tipicamente misturados com uma substância veicular ou um agente de formulação. As substâncias veiculares ou agentes de formulação adequados incluem água, dextrose polimérica, tais como polidextrose, amido e amidos modificados, maltodextrinas, celulose, hemicelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose, maltitol, hidroxipropilcelulose, celuloses microcristalinas, derivados da celulose, alginato de sódio, pectinas e outras gomas, lactose, maltose,

- maltitol, glucose, leucina, glicerol, manitol, sorbitol, bicarbonato de sódio, e ácidos fosfórico, cítrico, tartárico, fumárico, benzóico, sórbico e propiónico e seus sais de cálcio, potássio e sódio, e misturas de todos estes compostos.

As ureias da presente invenção podem ser usadas como o único agente edulcorante num produto comestível. As misturas de mais do que uma ureia da presente invenção podem também ser usadas. Adicionalmente, as ureias podem ser usadas em combinação com outros agentes edulcorantes, tais como açúcares (tais como frutose e sacarose), xaropes de milho, edulcorantes de elevada potência, tais como o aspartamo e alitamo, e outros edulcorantes, tais como glicirhizina, açúcares aminoacilo, xilitol, sorbitol, manitol, acesulfama K, taumatina, monelina, ciclamatos, sacarina, neo-esperidina, di-hidrocalcone, iso-maltutose hidrogenada, (Palatinit), edulcorantes do tipo esteviosido, lactitol, neo-açúcar, L-açúcares, sucralose, e suas misturas.

Os compostos sintetizados foram saboreados sob a forma de soluções aquosas, a uma concentração de 1 mg/ml e suas diluições de 10 x e comparados em termos de qualidade e intensidade de aroma, a uma solução de sacarose padrão. Todos os compostos se revelaram doces.

Os Exemplos que se seguem ilustram a prática da presente invenção, mas não devem ser considerados como limitativos do âmbito desta.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Preparação da N-(4-etoxicarbonilfenil)-N'-[3-(ácido 3-fenil-
-propiónico)]ureia

A uma solução agitada de isocianato de 4-etoxicarbonilfenil (2,16 g, 11,3 mmol) em 35 ml de acetonitrilo, adicionou-se uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,90 g, 11,5 mmol) numa mistura de 6 ml água e 6 ml de acetonitrilo. A mistura reaccional foi agitada durante 16 horas, e então concentrada. O resíduo foi diluído com água (50 ml) e extraído com cloreto de metileno (25 ml). A camada aquosa foi acidificada com 11,5 ml de HCl 1N e agitada durante 30 minutos. A pasta fluída resultante foi filtrada e o sólido foi lavado com uma grande quantidade de água. O sólido foi seco a vácuo para originar 3,61 g (90 %) de ureia sob a forma de um pó branco.

PMR (dms_o-D₆) δ

12,3 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 7,82-7,50 (abq, 4 H), 7,45-7,2 (m, 5H); 6,96 (d, LH, J=8,4 Hz); 5,14 (sobrepuesto dt, 1H); 4,24 (q, 2H, J=7 Hz); 2,78 (m, 2H); 1,28 (t, 3H), J= Hz),

CMR (dms_o-D₆) δ

172,0; 165,5 ; 153,9 ; 144,9 : 142,6 ; 130,3 ; 128,3 ; 127,0 ; 126,3 ; 122,1 ; 116,7 ; 60,2 ; 50,0 ; 40,9 ; 14,2 ; IV (KBr) cm⁻¹ 3400, 3340, 3200, 2980, 1710, 1650, 1595, 1553, 1512,

1409. Análises calculadas para C₁₉H₂₀N₂O₂: H₂O-0,17,

C-63,49; H-5,70; N-7,79. Resultados Experimentais C-63,47; H-5,68; N-7,63.

22
Wifama

EXEMPLO 2

Preparação de N-(4-acetil-fenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropióni-
co)]ureia

A uma solução agitada de 4-fenil-acetil isocianato (1,87 g, 11,6 mmol) em 35 ml de acetonitrilo, adicionou-se uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,95 g, 11,8 mmol) e hidróxido de sódio (0,472 g, 11,8 mmol) numa mistura de 6 ml de água e 6 ml de acetonitrilo. Formou-se imediatamente um precipitado na mistura reaccional. A mistura foi agitada durante 17 horas, e posteriormente concentrado. O resíduo foi diluído com água (75 ml) e extraído com acetato de metilo (2 x 25 ml). A camada aquosa foi concentrada para remoção dos vestígios de acetato de etilo, foi então acidificada com 14 ml de HCl 1N e o produto final adquiriu um aspecto de goma. A suspensão resultante foi agitada e a goma solidificou-se. A pasta foi filtrada e o sólido lavado com uma grande quantidade de água. O sólido foi seco a vácuo para originar 3,30 g (87 %) da ureia como um pó fino. O produto bruto foi recristalizado a partir de acetonitrilo, para se obter 1,67 g (44 %) da ureia.

PMR (dms_o-D₆) δ

12,3 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 7,81 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,47 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,4-7,15 (m, 5H); 6,95 (d, 1H, J=8,4 Hz); 5,11 (q aparente, 1H); 2,85-2,6 (m, 2H); 2,45 (s, 3H).

CMR (dms_o-D₆) δ

196,2; 172,0; 153,9; 144,9; 142,6; 129,6; 128,3; 127,0; 126,3; 116,7; 49,9; 40,9; 26,3.

23
Wifama

EXEMPLO 3

Preparação de N-(4-bromofenil)-N'-/3-(ácido 3-fenilpropióni-
co)7ureia

A uma solução agitada de 4-bromofenil isocianato (2,69 g, 13,6 mmol) em 35 ml de acetonitrilo, adicionou-se uma solução do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (2,29 g, 13,9 mmol) e hidróxido de sódio (0,555 g, 13,9 mmol) numa mistura de 6 ml de água e 6 ml de acetonitrilo. A mistura reaccional foi agitada durante 24 horas, e então concentrada. O resíduo foi diluído com água (75 ml) e extraído com acetato de etilo (2 x 50 ml). A camada aquosa foi concentrada para remoção de vestígios de acetato de etilo e depois acidificada com 20 ml de HCl 1N. A pasta fluída fina foi diluída com água e filtrada. O sólido foi lavado com uma grande quantidade de água. O sólido foi seco a vácuo para originar 3,61 g (90 %) de ureia, sob a forma de um pó branco.

PMR (dms_o-D₆) δ

12,3 (bs, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,45-7,2 (m, 9H); 6,84 (d, 1H, J=8,4 Hz); 5,11 (q aparente, 1H); 2,85-2,65 (m, 2H). CMR

(dms_o-D₆) δ

172,0; 154,1; 142,7; 139,7; 131,4; 138,3; 126,9; 126,3; 119,5; 112,4; 49,4; 40,9.

EXEMPLO 4

Preparação de N-(4-cianofenil)-N'-/3-(ácido 3-fenilpropióni-
co)7ureia

A uma solução de 1,652 g (11,5 mmol) de 4-cianofenil isocianato em 50 ml de acetonitrilo adicionou-se 1,893 g (11,5 mmol) do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico transformado numa pasta

24
Wifama

fluída, usando-se para tal 50 ml de acetonitrilo. Após uma hora à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi aquecida sob refluxo, e após a adição de uma quantidade adicional de 50 ml de acetonitrilo formou-se uma solução límpida. A mistura reaccional foi arrefecida com agitação, durante a noite. Os sólidos foram removidos por filtração e secos a 40°C/1 mm Hg, até atingir o peso constante de 3,01 g (84,6 %) da ureia desejada, pf. 190-192°C.

IV (KBr) 3380; 3320; 2230; 1680; 1600; 1540; 1320; 1240 cm⁻¹.

RMN ¹H (Me₂SO-d₆, 300 MHz) δ

2,6-2,7 (d, 2H); 4,9-5,1 (m, 1H), 6,9 (d, 1H); 7,0-7,6 (m, 9H); 9,0 (s, 1H); RMN ¹³C (Me₂SO-d₆, 75,5 MHz) δ

172,8; 154,6; 145,6; 143,3; 134,0; 127,8; 127,1; 120,2;

118,3; 103,4; 50,8; 41,6; Análise Calculada para C₁₇H₁₅N₃O₃:

C-66,01; H-4,89; N-13,59. Resultados Experimentais C-66,15;

H-4,92; N-13,92.

EXEMPLO 5

Preparação da N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(3-piridilo)ácido propiônico)]ureia - sal de sódio

A uma solução de 1,66 g (10 mmol) do ácido 3-amino-3-piridil) propiônico 0,4 g de NaOH e 50 ml de água, adicionaram-se 2,88 g (20 mmol) de 4-cianofenil isocianato em 50 ml de acetato de etilo. A mistura reaccional foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. As duas fases de mistura foram filtradas para remoção dos vestígios de impurezas e a fase aquosa foi duas vezes extraída com acetato de etilo. A água foi removida a pressão reduzida, para produzir uma massa pastosa. A Cromatografia em camada Fina e a Ressonância magnética Nuclear indicou que o material era a mistura de ureia desejada e o

25
Wifana

- β -aminoácido de iniciação. A ureia desejada foi isolada por cromatografia de fase reversiva, usando-se para tal acetonitrilo/água como fase móvel. IV (KBr) 3400, 2230, 1700, 1600, 1560, 1400 cm^{-1} . RMN ^1H ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz) δ 2,5 (d, 2H); 5,1 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,65 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,3 (d, 1H); RMN ^{13}C ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 75,5 MHz) δ 174,8; 154,7; 147,8; 147,0; 146,1; 140,7; 133,5; 132,6; 123,0; 119,6; 117,2; 111,0; 49,7; 45,0.

EXEMPLO 6

Preparação de N-(4-nitrofenil)-N'-[3-(3-fenil-ácido propiónico)]ureia

A uma pasta de 1,652 g (10 mmol) do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico em 50 ml de acetona, adicionaram-se 1,641 g (10 mmol) de 4-nitrofenil isocianato dissolvido em 5 ml de acetona. Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, os vestígios de impureza insolúveis foram removidos por filtração. Após a remoção do dissolvente foi isolado um sólido amarelo brilhante, com rendimento quantitativo. O produto bruto foi purificado numa coluna de sílica, usando-se um dissolvente de clorofórmio:metanol:ácido acético: IV (KBr) 3400, 1700, 1560, 1500, 1350 cm^{-1} .

RMN ^1H ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz) δ 2,75 (bs, 2H); 5,2 (d, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,65 (d, 2H); 7,85 (m, 1H); 8,1 (d, 2H); 10,1 (s, 1H);

RMN ^{13}C ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 75,5 MHz) δ 153,9; 147,4; 143,3; 140,2; 128,1; 126,6; 126,3; 124,9; 116,7; 50,5. Análise Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (2H₂O): C-52,59; H-5,24; N-11,50. Resultados Experimentais C-52,14; H-4,70; N-11,56.

EXEMPLO 7

Preparação de N-4-carbamoilfenil-N'-/3-(ácido fenilpropióni-
co)7ureia

Primeiramente preparou-se metil 3-isocianato-3-fenilpropiona-
to.

A técnica reaccional é a seguinte: Um balão de fundo redondo de três colos para 100 ml foi equipado com um termómetro, um condensador de refluxo e um tubo de entrada de bolhas de gás. O condensador foi ligado a uma tina e depois a um banho aquoso de NaOH (depurador de fogsénio). A linha de entrada de gás consistia num tubo em T com entradas de azoto e fogsénio em duas das aberturas. A saída conduzia a uma tina e ao tubo de gás borbulhante. O dispositivo foi purgado com azoto, adicionou-se tolueno (20 ml) e a solução foi gelada num banho de sal em gelo a 0°C. Adicionou-se fogsénio (10 ml, 14 g, 140 mmol; seguiu-se a medição real baseada no aumento de volume da solução de tolueno) e foi continuada uma adição lenta de fogsénio através da restante reacção. Adicionou-se metil-3-fenil-3-aminopropionato fraccionado durante dois minutos à solução de fogsénio. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 15 minutos, permitiu-se o aquecimento até atingir a temperatura ambiente durante 30 minutos, e depois foi cuidadosamente aquecida e mantida a 110°C, durante 4 horas (prossseguiu a adição lenta de fogsénio). Permitiu-se que a solução límpida resultante arrefecesse até atingir a temperatura ambiente, purgada com azoto durante a noite e então concentrada (sob vácuo) produzindo um óleo. A destilação a vácuo usando um aparelho de Kugelrohr (70°C, 1 mm) produziu o isocianato puro (8,95 g, 94 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (m, 5 H); IV (filme fino) cm⁻¹ 2251; 1745; 1438; 1269; 1199; 1170; 987; 760; 700. Análise Calculada para C₁₁H₁₁NO₃:

Wifama

C-64,38; H-5,40; N-6,83. Resultados Experimentais:
C-64,52; H-5,55; N-6,81.

O N-(4-carbamoilfenil)-N'- β -(metil-3-fenilpropionato foi então preparado segundo a técnica que se segue.

A uma solução de metil 3-isocianato-3-fenilpropionato (1,97 g, 9,59 mmol) em CH₃CN (35 ml) adicionou-se 4-aminobenzamida (1,31 g, 9,59 mmol) com agitação à temperatura ambiente. Deixou-se a solução límpida resultante em repouso durante 3 semanas, tendo-se formado durante este período de tempo um precipitado branco. A filtração a vácuo originou a ureia desejada (3,06 g, 94 %) sob a forma de um sólido branco, p.f. 198-200°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

8,78 (s, 1H); 7,71 (d, 2H, J=9,3 Hz); 7,73 (d, 2H, 9,3 Hz); 7,36-7,18 (m, 5H); 7,10 (s, 1H); 6,88 (m, 1H, J=7,8 Hz); 5,12 (q, 1H, J=7,8 Hz); 3,54 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); IV (KBr) cm⁻¹ 3354, 1730, 1669, 1659, 1528, 701. Análise Calculada para C₁₈H₁₉N₃O₄: C-63,33; H-5,61; N-12,31. Resultados Experimentais C-63,29; H-5,82; N-12,43.

Adicionou-se LiOH (0,31 g, 7,3 mmol) em H₂O por meio de uma bomba seringa durante 4 horas a uma solução de N-(4-carbamoilfenil)-N'- β -(fenilpropionato)7 (2,50 g, 7,32 mmol) em CH₃OH/H₂O (2:1, 75 ml). A suspensão resultante foi agitada durante 36 horas e filtrada. O filtrado aquoso foi lavado com cloreto de metileno (3 x 25 ml) e então acidificado para pH 3 com HCl 1N, produzindo o ácido desejado, N-(4-carbamoilfenil)-N'- β -(3-ácido fenilpropiónico)7ureia (1,75 g, 73 %) sob a forma de um sólido branco: pf. 201-212°C com decomposição; RMN ¹H (CD₃OD) δ

8,82 (s, 1H); 7,76 (s) e 7,71 (d, J=8,6, 3H); 7,37 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,34-7,17 (m, 5H); 7,09 (s, 1H); 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H); 5,13-5,05 (m, 1H); 2,73 (d, J=7,0 Hz, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ

Wifama

172,5; 168,0; 154,5; 143,6; 143,1; 129,0; 128,8; 127,4; 127,1; 126,8; 116,9; 50,4; 41,4; IV (KBr) 3343; 1693; 1661; 1649; 1604; 1543; 1414; 1239; 852; 762; 699. Análise Calculada para $C_{17}H_{17}N_3O_4$ (0,84 H_2O): C-59,62; H-5,50; N-12,27. Resultados Experimentais: C-59,62; H-5,26; N-12,18.

EXEMPLO 8

Preparação de N-(4-sulfonamidofenil)-N'-[3-(ácido fenilpropionico)]7ureia

Preparou-se metil 3-isocianato-3-fenilpropionato por meio da técnica descrita no Exemplo 7. A uma solução de metil 3-isocianato-3-fenilpropionato (1,59 g, 7,75 mmol) em acetonitrilo (50 ml) adicionou-se sulfanilamida (1,33 g, 7,75 mmol) numa só fracção, com agitação. A solução homogénea resultante foi deixada em repouso durante 3 semanas, tendo-se formado durante tal período de tempo um precipitado branco. A filtração a vácuo originou N-(4-sulfonamidofenil)-N'-[3-(metil 3-fenilpropionato)]7ureia, sob a forma de um sólido branco (2,35 g, 80,5 %). p.f. 221-222°C; RMN 1H (DMSO) δ 8,93 (s, 1H); 7,63 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,49 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,38-7,18 (m, 5H); 7,13 (s, 2H); 6,93 (d, J=8,4 Hz, 1H); 5,11 (q, J=7,5 Hz, 1H); 3,52 (s, 3H); 2,93-2,76 (m, 2H). IV (KBr) cm^{-1} 3800-2800 (br) 1723; 1688; 1682; 1594; 1392; 1493; 1333; 1239; 1157; 1015; 837; 702; 707. Análise Calculada para $C_{17}H_{19}N_3O_5S$: C-54,10; H-5,07; N-11,13; S-8,50. Resultados Experimentais: C-54,36; H-5,22; N-10,91; S-8,56.

Wifama

- A uma solução agitada de éster de metilo de cerca de 2,00 g (5,30 mmol) em metanol/água (3 : 2, 50 ml) adicionou-se LiOH (0,22 g, 5,30 mmol) em água (5 ml) durante 4 horas. A suspensão resultante foi lavada. O filtrado foi lavado com cloreto de metileno (3 x 15 ml), e então acidificado (HCl 1N) para pH 2 obtendo-se a N-(4-sulfonamidofenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]ureia, sob a forma de um sólido branco (1,08 g, 56 %): p.f. 165-167°C com decomposição. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H); 7,62 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,47 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,39-7,18 (m, 5H); 7,13 (s, 2H); 6,93 (d, J=8,3 Hz, 1H); 5,08 (q, J=7,8 Hz, 1H); 2,73 (d, J=7,3 Hz, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 40,87; 49,97; 116,83; 126,31; 126,75; 127,00; 128,32; 136,14; 142,54; 143,41; 154,00; 172,04; IV (KBr) cm⁻¹ 1883, 1840, 1592, 1541, 1326, 1155, Análises Calculadas para C₁₆H₁₇N₃O₅S (1 H₂O): C-50,39; H-5,02; N-11,02; S-8,41. Resultados Experimentais: C-50,75; H-4,96; N-10,90; S-8,31.

EXEMPLO 9

Preparação da N-(4-carbometoxifenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]ureia

- Adicionou-se uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (3,19 g, 19,3 mmol) e NaOH (0,77 g, 19,3 mmol) em água/acetonitrilo (1 : 1, 20 ml) em três porções durante 15 minutos, a uma solução vigorosamente agitada de 4-metoxicarbonilfenil isocianato (3,0 g, 19,3 mmol) em acetonitrilo (20 ml). O acetonitrilo foi removido por evaporação rotativa e a solução aquosa resultante foi lavada com acetato de etilo (2 x 25 ml). Após acidificação da fase aquosa (pH 2) com HCl 1N, a ureia desejada precipitou (3,61 g, 55 %) sob a forma de um sólido

Wifana

branco: p.f. 111-112°C com decomposição: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ
 9,01 (s, 1H); 7,79 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H);
 7,40-7,17 (m, 5H); 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H); 5,10 (q, J=7,2 Hz,
 1H); 3,76 (s, 3H); 2,75 (m, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ
 172,48; 166,41; 154,39; 145,40; 142,99; 130,79; 128,74;
 127,41; 128,32; 126,76; 122,28; 117,16; 52,08; 50,41; 41,31;
 IV (KBr) cm⁻¹ 3600-2400 (br); 1712; 1657; 1594; 1548; 1436;
 1411; 1285; 1245; 1176; 113; 765; 700. Análises Calculadas
 para C₁₈H₁₈N₂O₅: C-63,15; H-5,30; N-8,18.

Resultados Experimentais: C-63,09; H-5,45; N-7,89.

EXEMPLO 10

Preparação de N-4-(carboetoxifenil)-N'-/3-(3-(piridil)ácido propiónico)7ureia

A uma solução de NaHCO (2,13 g, 25,3 mmol) em água (5 ml) adicionou-se o ácido 3-amino-3-(3-piridil)propiónico (4,21 g, 25,3 mmol). A solução resultante foi concentrada (5 mm de vácuo) à secura e adicionou-se etanol (20 ml) Esta solução foi concentrada (5 mm de vácuo) e o tratamento com etanol e concentração foram repetidos pela segunda vez. O sólido branco, que então se formou, foi suspenso em metanol (50 ml) e carboetoxifenil isocianato (4,84 g, 25,3 mmol) adicionado de uma só vez, tendo-se formado uma solução límpida, 4 horas depois, a solução foi concentrada a 15 ml e adicionou-se carboetoxifenil isocianato adicional (1,2 g, 6,3 mmol). A concentração desta solução (5 mm vácuo) originou um sólido branco. Adicionaram-se 10 ml de água ao sólido e, após vigorosa agitação, a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com cloreto de metileno (2 x 5 ml) e concentrado (5 mm vácuo) originando uma

31
Wifama

espuma branca. Este material foi purificado por cromatografia líquida a alta pressão de fase reversiva (100 % de água) e originou o produto desejado sob a forma de um sal de sódio (sólido branco): p.f. 190-195°C, com decomposição: RMN ¹H (DMSO-d₆)δ
10,92 (s, 1H); 8,91 (d, J=6,0 Hz, 1H); 8,65 (s, 1H); 7,79 (d, J=8,8 Hz, 3H); 7,63 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,31 (d de d $\sqrt{J}=4,8$ e 7,7 Hz, 1H); 5,19 (q, J=6,4 Hz, 1H); 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆)δ
175,66; 165,98; 155,25; 148,51; 147,57; 146,43; 141,05; 134,22; 130,36; 123,51; 121,47; 116,98; 60,35; 50,02; 45,10; 14,55; IV (KBr) cm⁻¹ 3700-2600 (br) 1693, 1597, 1547, 1411, 1285, 1176. Análises Calculadas para C₁₈H₁₈N₃O₅Na (1,3 H₂O): C-53,68; H-5,16; N-10,43.
Resultados Experimentais: C-53,66; H-4,85; N-10,44.

EXEMPLO 11

Preparação de N-(4-carbamoilfenil)-N'-[3-(3-piridil)ácido propiônico]ureia

Técnica A:

Uma solução de ácido 3-amino-(3-piridil)propiônico (4,21 g, 25,3 mmol) em água (10 ml) foi tratada com NaOH (1,01 g, 25,3 mmol), formando-se o sal de sódio. Esta solução foi adicionada a uma solução de 4-carboetoxifenil isocianato (7,62 g, 39,9 mmol) em acetonitrilo (60 ml). Após agitação durante dois dias, menos do que 5 % do aminoácido de iniciação não reagiu, tal como se determinou por meio de HPLC. A suspensão resultante foi filtrada. O acetonitrilo restante foi removido por evaporação a vácuo e adicionou-se água (20 ml) à solu-

Wifama

ção. A solução aquosa resultante foi lavada com acetato de etilo (3 x 10 ml) e concentrada (5 mm) originando um produto bruto sob a forma de um óleo viscoso. RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 10,78 (s, ca. 1H); 8,73 (d, J=5,7 Hz, ca. 1H); 8,58-8,52 (m, 1H); 8,43-8,32 (m, 1H); 7,75-7,65 (d, J=8,6 Hz, 3H); 7,53 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,35-7,20 (m, 1H); 5,00 (q, J=6,7 Hz, 1H); 4,20 (q, J=7,6 Hz, 2H); 1,52-2,40 (m, 2H); 1,24 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Ao produto bruto anterior (2,5 g, 7,0 mmol) num reactor de alta pressão, do tipo Parr, adicionou-se NH_4OH (150 ml, 14,8 M) e a solução foi aquecida a 80°C durante 4,5 horas. A solução resultante foi concentrada, originando um xarope. O xarope foi cromatografado num sistema HPLC usando-se Whatmann Partisil 20, C_{18} usando a eluição em 100 % de água. Quando o produto desejado começou a eluir, a força do dissolvente foi aumentada com acetonitrilo:água (2,5:97,5). As fracções que contêm o produto foram combinadas e concentradas (5 mm), até que restassem apenas 25 ml de solução. Esta solução foi liofilizada, originando o produto desejado sob a forma de um pó branco (0,610 g, 25 %), obtido como uma mistura de sais de amónio e sódio: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,36 (d, J=5,7 Hz, 1H); 8,17 (d, J=5,7 Hz, 1H); 7,78-7,62 (m, 4H); 7,43 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,29-7,21 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 4,97 (q, J=6,7 Hz, 1H), 2,43 (m, 2H); IV (KBr) cm^{-1} 3600-2800 (br) 1663; 1585; 1539; 1412; 1396; 1328; 1316; 1242; 1185; 115; 851; 769; 711.

Técnica B:

Conversão de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-piridil)ácido propiônico]ureia num sal de sódio de

N-4-carbamoilfenil-N'-[3-(3-(3-piridil)ácido propiônico)]ureia

Wifama

Adicionou-se peróxido de hidrogénio (30 %, 3,45 ml, 9,60 mmol) a uma suspensão agitada de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(3-piridil)ácido propiónico)]ureia que foi preparada como descrito no Exemplo 5 e colocaram-se 2,90 g, 9,60 mmol em 6,9 ml de etanol, 6,9 ml de água e 2,07 ml de hidróxido de sódio (6N, 12,42 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, até que o conteúdo do frasco se tornasse límpido e que a evolução de gás (oxigénio) parasse. À mistura reaccional foram adicionados 2 g de bissulfito de sódio, para destruir o excesso de peróxido de hidrogénio. A mistura reaccional foi concentrada a vácuo à temperatura ambiente e então cromatografada (HPLC em fase reversiva, água como eluente). As fracções puras foram combinadas e liofilizadas obtendo-se 1,90 g (62 %) do produto desejado sob a forma de um pó cristalino branco: RMN ¹H (D₂O)δ
2,70 (d, 2H, J=7,3 Hz); 5,10 (t, 1H, J=7,1 Hz); 7,33 e 7,68 (quarteto AB 4H, J=7,6 Hz); 7,38-7,43 (m, 1H); 7,84 (d, 1H, J=8,0 Hz); 8,39 (d, 1H, J=4,4 Hz); 8,51 (s, 1H). Análise Calculada para C₁₆H₁₅N₄NaO₄ (1,5 H₂O): C-50,93; H-4,8; N-14,84. Resultados Experimentais: C-50,83; H-4,20; N-14,27.

EXEMPLO 12

Preparação de N-(4-carboxi-fenil)-N'-[3-(3-(3-piridil)ácido propiónico)]ureia

A uma solução agitada de éster etílico produzido no Exemplo 10 (3,00 g, 7,91 mmol) em água, adicionou-se NaOH (8,7 ml, 8,7 mmol, 1N). 20 horas depois não restavam materiais de iniciação, tal como se determinou por cromatografia líquida a alta pressão (HPLC). A mistura reaccional foi concentrada (vácuo a 5 mm), dissolvida em água (5 ml), filtrada (Acrodisc-

Wifanna

-filtro HPLC), e purificado por Cromatografia Líquida a Alta Pressão (Whatman partisol-20, ODS-3). A concentração (vácuo 5 mm) para 50 ml seguida de liofilização originou o diácido desejado, sob a forma de um sólido branco, um sal dissódico: RMN ^1H (D_2O com DMSO-d_6 5 %); δ 8,40 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,80-7,55 (m, 3H); 7,28-7,07 (m, 3H); 5,15-4,95 (m, 1H); 2,73-2,48 (m, 2H); RMN ^{13}C (D_2O com DMSO-d_6 5 %); δ 178,50; 175,05; 156,35; 147,45; 146,82; 141,31; 138,78; 135,18; 130,43; 130,17; 124,33; 118,66; 50,08; 43,97; IV (KBr) cm^{-1} 3700-2400 (br) 1688; 1603; 1387; 1311; 1239; 792; 702; Análises Calculadas para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}_2$ (3,51 H_2O); C-44,1; H-4,63; N-9,62. Resultados Experimentais: C-44,02; H-4,15; N-9,71.

EXEMPLO 13

Preparação de N-(4-iodofenil)-N'-/3-(3-ácido fenilpropiónico)7ureia

A uma solução de 4-iodofenil isocianato (2,45 g, 10,0 mmol) em 30 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução de ácido 3-amino-3-fenil-propiónico (1,67 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,404 g, 10,1 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1:1. A precipitação de um sólido branco tornou difícil a agitação da suspensão reaccional, e esta foi diluída com 10 ml de acetonitrilo e 10 ml de água. A solução branca leitosa foi agitada à temperatura ambiente durante 16,5 horas, e então procedeu-se à remoção do acetonitrilo a pressão reduzida. O resíduo aquoso foi diluído para 150 ml com água, e então extraído com 3 porções de acetato de etilo. A solução aquosa foi tor-

nada básica com hidróxido de sódio 1 N e posteriormente filtrada para remover o sólido branco. O sólido foi lavado com água e depois seco a vácuo a uma temperatura de 60°C. Este material foi identificado como sendo um sal de sódio do produto desejado. O filtrado foi acidificado a pH 1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e éter, e posteriormente seco a vácuo a 60°C para originar 1,15 g (28 %) de um sólido branco: p.f. 208-209°C: RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) δ

8,70 (s, 1H); 7,52-7,20 (AB, 4H, $J_{AB}=8,8$ Hz); 7,33-7,28 (m, 5H); 6,83 (d, 1H, $J=8,4$ Hz); 5,12-5,08 (m, 1H), 2,76, 2,73 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75,5 MHz; DMSO- d_6) δ

172,2; 154,3; 142,8; 140,3; 137,3; 128,4; 127,1; 126,4;

120,1; 83,9; 50,0; e 41,1. IV (KBr) 3338; 3304; 3064; 3032;

2928; 1705; 1651; 1592; 1547; 1486; 1398; 1314; 1240; e 712

cm^{-1} . Análise Calculadas para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 0,37: C-46,08;

H-3,81; N-6,72. Resultados Experimentais: C-46,07; H-3,73;

N-6,75.

EXEMPLO 14

Preparação de N-(4-clorofenil)-N'-(3-(3-ácido fenilpropiónico)ureia

A uma solução de 4-clorofenil isocianato (1,54 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,67 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,406 g, 10,2 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1:1. A solução homogênea foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas e então procedeu-se à remoção do acetonitrilo a

— pressão reduzida. A solução aquosa foi diluída para 150 ml com água, e então extraída com 2 porções de acetato de etilo, e a seguir acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e posteriormente seco a vácuo para originar 2,82 g (88 %) de um sólido branco: p.f. 185-186°C: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H); 7,41-7,22 (AB, 4H, JAB=8,8 Hz); 7,37-7,29 (m, 5H); 6,84 (d, 1H J=8,4 Hz); 5,16-5,08 (m, 1H) e 2,77-2,74 (m, 1H); RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 172,2; 154,4; 142,8; 139,4; 128,6; 128,5; 127,1; 124,4; 124,8; 119,2; 50,1; e 41,1. IV (KBr) 3336; 3304; 3064; 3032; 2928; 1706; 1652; 1595; 1553; 1493; 1398; 1312; 1240; e 704 cm⁻¹. Análises Calculadas para C₁₆H₁₅N₂O₃ (H₂O): C-60,05; H-4,77; N-8,75. Resultados Experimentais: C-60,05; H-4,74; N-8,83.

EXEMPLO 15

Preparação de N-(3-clorofenil)-N'-[3-(3-ácido fenilpropiónico)]ureia

A uma solução de 3-clorofenil isocianato (1,54 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,67 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,36 g, 10,9 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1:1. A solução homogênea foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, posteriormente concentrada a pressão reduzida, para se obter um óleo amarelo. Este material foi dissolvido em 100 ml de água, e então extraído com 2 porções de cloreto de metileno e depois acidificado a pH 0-1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e posteriormente seco a vácuo a 60°C, para originar 2,86 g

Wifama

(90 %) de um sólido branco: p.f. 172-173°C; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ
 8,84 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,37-7,29 (m, 4H); 7,24-7,15 (m, 3H); 6,91 (d, 2H, J=7,8 Hz); 5,18-5,11 (m, 1H); e 2,79-2,76 (m, 2H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ
 172,3; 154,4; 142,8; 142,0; 133,4; 130,4; 128,5; 127,2; 126,5; 121,0; 117,1; 116,2; 50,2 e 41,1. IR (KBr) 3392; 3064; 3032; 2928; 1717; 1653; 1592; 1552; 1483; 1424 e 700 cm^{-1} .
 Análises Calculadas para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$:
 C-60,29; H-4,74; N-8,79. Resultados Experimentais: C-60,34; H-4,70; N-8,82.

EXEMPLO 16

Preparação de N-(4-metilfenil)-N'-/3-(3-ácido fenilpropiónico)7ureia

A uma solução de 4-metilfenil isocianato (1,33 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução de ácido 3-amino-3-fenil-propiónico (1,67 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,434 g, 10,9 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1:1. A solução homogênea foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas e então parcialmente concentrada a pressão reduzida. A solução aquosa foi diluída com 200 ml de água, e depois extraída com 2 porções de acetato de etilo, e a seguir acidificada a pH 0-1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e posteriormente seco a vácuo a 60°C, para originar 2,86 g (96 %) de um sólido branco: p.f. 169-170°C: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ
 8,49 (s, 1H); 7,38-7,20 (m, 5H); 7,29-7,00 (AB, 4H, $J_{AB}=8,3$

38
Wifama

Hz); 6,75 (d, 1H, J=8,5 Hz); 5,19-5,12 (m, 1H); 2,78-2,75 (m, 2H) e 2,19 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 172,3; 154,7; 143,1; 137,9; 130,2; 129,3; 128,5; 127,1; 126,5; 117,9; 50,1; 41,3; e 20,5. IV (KBr): 3392; 3032; 2928; 1718; 1646; 1601; 1555; 1514; 1408; 1312; 1240; 1195; 816; e 712 cm^{-1} . Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C-68,44; H-6,08; N-9,39. Resultados Experimentais: C-68,38; H-6,10; N-9,37.

EXEMPLO 17

Preparação de

N-(4-trifluormetilfenil)-N'-[3-(3-ácido fenilpropiónico)]ureia

A uma solução de 4-trifluormetilfenil isocianato (1,87 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,67 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,414 g, 10,3 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1 : 1. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 4,5 horas e então parcialmente concentrada a pressão reduzida. A solução aquosa foi diluída com 150 ml de água, e depois acidificada a pH 0-1 com ácido clorídrico concentrado. O sólido amarelo, que se precipitou, foi dissolvido com 150 ml de éter e extraído com 3 porções de hidróxido de sódio aquoso. A solução aquosa foi acidificada a pH 0-1 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e posteriormente seco a vácuo a 60°C, para originar 3,18 g (90 %) de um sólido branco: p.f. 172-173°C: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H); 7,59-7,52 (AB, 4H, $J_{AB}=9,2$ Hz); 7,38-7,20 (m,

39
Wifama

5H), 7,04 (d, 1H, J=8,5 Hz); 5,18-5,11 (m, 1H); e 2,79-2,76 (m, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 172,2; 154,3; 144,2; 142,8; 128,5; 127,2; 126,5; 126,1; 123,0; 121,4; 117,4; 50,2; e 441,1. IV (KBr): 3360; 3064; 3032; 2928; 1720; 1654; 1602; 1555; 1327; 1248; 1168; 1115; 1072; e 710 cm^{-1} . Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 (\text{H}_2\text{O})_0,36$; C-56,88; H-4,42; N-7,80. Resultados Experimentais: C-56,87; H-4,27; N-7,81.

EXEMPLO 18

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-/3-(3-(4'-metoxifenil)ácido propiónico)7-ureia

A uma solução de p-anisaldeído (40,8 g, 300 mmol) em 100 ml de etanol/água 95 : 5, adicionou-se acetato de amônio (46,2 g, 600 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 45°C e posteriormente tratada com uma só porção de ácido malónico (31,2 g, 300 mmol). A suspensão resultante foi aquecida sob refluxo durante 18 horas, e permitiu-se o seu arrefecimento até atingir a temperatura ambiente e foi filtrada. O precipitado foi recristalizado a partir de etanol/água 3 : 1, para originar 30,9 g (53 %) de um sólido branco, ácido 3-amino-3-(4'-metoxifenil)propiónico: p.f. $234-235^\circ\text{C}$: RMN ^1H (300 MHz, HOAc- d_4) δ 7,45-6,95 (AB, 4H, $J_{AB}=8,6\text{ Hz}$); 4,76 (dd, 1H, $J=9,1; 5,2\text{ Hz}$); 3,79 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H, $J=17,3; 9,1\text{ Hz}$) e 2,97 (dd, 1H, $J=17,3; 5,2\text{ Hz}$). RMN ^{13}C (75,5 MHz, HOAc- d_4) δ 176,2; 161,2; 129,7; 128,4; 115,1; 55,1; 52,8; e 38,9. IV (KBr) 3424; 2937; 2616; 1613; 1535; 1518; 1407; 1251; 1184; 1027; e 838 cm^{-1} .



Análises Calculadas para $C_{10}H_{13}NO_3$: C-61,53; H-6,71; N-7,18.
Resultados Experimentais: C-61,86; H-6,56; N-7,10.

A uma solução de 4-cianofenil isocianato (1,44 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução do ácido 3-amino-3-(4'-metoxifenil)propiónico (1,97 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,403 g, 10,8 mmol) em 10 ml de acetonitrilo/água 1 : 1. A solução branca leitosa resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas e posteriormente parcialmente concentrada para remoção do acetonitrilo. A solução aquosa foi diluída com 200 ml de água e acidificada a pH 1,5 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e éter, e então seco a vácuo, para originar 2,60 g (77 %) de um sólido branco sujo, p.f. 105-107°C:

RMN 1H (300 MHz; DMSO- d_6) δ

9,09 (s, 1H); 7,66-7,52 (AB, 4H, J_{AB} =8,8 Hz); 7,28-6,87 (AB, 4H, A=7,24, B=6,90, J_{AB} =8,7 Hz); 6,95 (d, 1H, J=8,4 Hz); 5,09-5,02 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); e 2,81-2,67 (m, 2H); RMN

^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ

172,2; 158,3; 153,8; 144,8; 134,4; 133,2; 127,6; 119,5; 117,5; 113,7; 102,6; 55,1; 49,5 e 40,9. IV (KBr) 3360; 2225; 1716; 1675; 1593; 1537; 1514; 1319; 1250; 1233; 1176; 838; e 548 cm^{-1} . Análises Calculadas para $C_{18}H_{17}N_3O_4 (H_2O)_0,88$: C-60,87; H-5,32; N-11,83. Resultados Experimentais: C-60-84; H-5,41; N-12,04.

EXEMPLO 19

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(2'-naftil)ácido propiónico)]ureia

A uma solução de 2-naftaldeído (15,6 g, 300 mmol) em 50 ml de

etanol/água 9 : 1 adicionou-se acetato de amônio (15,4 g, 200 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 45°C e posteriormente tratada com uma só porção de ácido malónico (10,4 g, 100 mmol). A suspensão resultante foi aquecida sob refluxo, durante 16 horas, arrefecida e filtrada. O precipitado foi recristalizado a partir de etanol/água 4 : 1 para originar 14,6 g (68 %) de um sólido branco, ácido 3-amino-3-(2'-naftil)propiónico: p.f. 225-227°C: RMN ¹H (300 MHz; TFA-d₁)^δ 7,59-7,43 (m, 4H); 7,17-7,14 (m, 2H); 7,07-7,05 (d, 1H, J=7,8 Hz); 4,69 (dd, 1H, J=10,0, 4,0 Hz); 3,18 (dd, 1H, J=18,4, 10,0 Hz), e 2,88 (dd, 1H, J=18,4, 4,0 Hz). RMN ¹³C (75,5 MHz; TFA-d₁)^δ 179,2; 136,6; 135,6; 132,5; 131,9; 130,2; 130,0; 129,8; 129,5; 124,6; 56,2; e 38,5. IV (KBr) 3424; 2936; 2616; 1626; 1585; 1515; 1388; 1327; 1274; 823; e 74,5 cm⁻¹. Análises Calculadas para C₁₃H₁₃NO₂(H₂O)_{0,05}: C-72,24; H-6,11; N-6,48. Resultados Experimentais: C-72,22; H-6,13; N-6,24.

A uma solução de 4-cianofenil isocianato (1,44 g, 10,0 mmol) em 35 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução pastosa do ácido 3-amino-3-(2'-naftil)propiónico (2,17 g, 10,1 mmol) e hidróxido de sódio (0,447 g, 11,2 mmol) em 20 ml de acetonitrilo/água 1 : 1. A solução branca leitosa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e posteriormente aquecida sob refluxo durante 2 horas. A solução reaccional foi parcialmente concentrada a pressão reduzida, para se obter uma suspensão aquosa, a qual foi acidificada a pH 1,5 com ácido clorídrico concentrado. A suspensão foi filtrada, para originar 3,1 g de um sólido amarelo pálido. Este material foi recristalizado a partir de metanol-água para originar 1,46 g (41 %) de um sólido branco: p.f. 203-204°C: RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆)^δ 12,39 (br s, 1H); 9,21 (s, 1H); 7,90-7,86 (m, 4H); 7,67-7,56 (AB, 4H, J_{AB}=8,8 Hz); 7,56-7,44 (m, 3H); 7,18 (d, 1H, J=8,4

42
Wifama

Hz); 5,36-5,29 (m, 1H) e 2,93-2,89 (m, 2H). RMN¹³C (75,5 MHz; DMSO-d₆): 172,1; 153,9; 144,8; 140,0; 133,2; 132,8; 132,2; 128,0; 127,7; 127,5; 126,3; 125,8; 125,0; 124,7; 119,5; 117,5; 102,6; 50,2; e 40,7. IV (KBr): 3376; 3312; 2948; 2224; 1698; 1589; 1547; 1409; 1318; 1229; e 1175 cm⁻¹. Análises Calculadas para C₂₁H₁₇N₃O₃(H₂O)_{0,11}: C-69-80; H-4,80; N-11,63. Resultados Experimentais: C-69,79; H-4,62; N-11,64.

EXEMPLO 20

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-/3-(3-(3',4'-dimetoxifenil)ácido propiônico)7ureia

A uma solução de 3,4-dimetoxibenzaldeído (16,6 g, 100 mmol) em 50 ml de etanol/água 9 : 1 adicionou-se acetato de amônio (15,4 g, 200 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 45°C e posteriormente tratada com uma só porção de ácido malónico (10,4 g, 100 mmol). A suspensão resultante foi aquecida sob refluxo durante 16,5 horas, arrefeceu e foi filtrada. O precipitado foi lavada com várias porções de éter e posteriormente seco a vácuo a 60°C, originando 12,1 g (54 %) de um sólido branco, ácido 3-amino-3-(3',4'-dimetoxifenil)propiónico: p.f. 216-217°C: RMN¹H (300 MHz; D₂O) δ 6,93 (s, 1H); 6,90 (s, 2H); 4,44 (dd, 1H, J=8,0, 6,6 Hz); 3,72 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H, J=16,2, 6,6 Hz) e 2,64 (dd, 1H, J=16,2, 8,0 Hz). RMN¹³C (75,5 MHz; AcOH-d₄) δ 176,1, 150,6, 150,2, 128,9, 120,9, 112,5, 111,6, 56,0, 53,2 e 39,0. IV (KBr) 3424; 2935; 2836; 1604; 1574; 1552; 1523; 1465; 1396; 1273; 1148; e 1025 cm⁻¹. Análises Calculadas para C₁₁H₁₅NO₄: C-58,66; H-6,71; N-6,22.

Resultados Experimentais: C-58,42; H-6,63; N-6,15.

A uma solução de 4-cianofenil isocianato (1,08 g, 7,50 mmol) em 40 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução do ácido 3-amino-3-(3',4'-dimetoxifenil)propiónico (1,71 g, 7,58 mmol) e hidróxido de sódio (0,309 g, 7,72 mmol) em 5 ml de água. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas e parcialmente concentrada a pressão reduzida. A solução aquosa foi diluída com 100 ml de água e então acidificada a pH 2 com ácido clorídrico concentrado formando-se uma goma. O líquido foi decantado e o resíduo gomoso foi dissolvido com hidróxido de sódio aquoso. A solução base foi lavada com éter e cloreto de metileno e posteriormente acidificada com ácido hidrocloreto concentrado a pH 2, originando uma goma. A solução aquosa foi diluída com 15 ml de metanol e depois suavemente aquecida até se obter a solidificação da goma. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco a vácuo a 60°C, para originar 2,00 g (72 %) de um sólido branco p.f. 148-150°C: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (br, s, 1H); 9,11 (s, 1H); 7,66-7,53 (AB, 4H, $J_{AB}=8,8$ Hz); 6,99-6,83 (m, 4H); 5,09-5,02 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); e 2,76-2,73 (m, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz; DMSO- d_6) δ 172,2; 153,8; 148,6; 147,9; 144,9; 135,0; 133,2; 119,5; 118,3; 117,5; 111,7; 110,5; 102,6; 55,6; 49,9 e 41,1 IV (KBr); 3360; 2224; 1704; 1594; 1518; 1411; 1319; 1233; 1145; 1024; 848; e 552 cm^{-1} . Análises Calculadas para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (H_2O): C-59,30; H-5,43; N-10,92. Resultados Experimentais: C-59-27; H-5,07; N-10,88.

Wifama

EXEMPLO 21

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3',4'-metilenodioxifenil)ácido propiônico]ureia

A uma solução de piperonal (15,0 g, 100 mmol) em 50 ml de etanol/água 9 : 1 adicionou-se acetato de amónio (15,4 g, 200 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 45°C e posteriormente tratada com uma só porção de ácido malónico (10,4 g, 100 mmol). A suspensão resultante foi aquecida sob refluxo durante 16 horas, arrefeceu a 0°C e foi filtrada. O precipitado foi lavado com etanol e éter e posteriormente seco a vácuo a 60°C originando 7,32 g (35 %) de um sólido amarelo. Este material compreendia, uma mistura a 91 : 9 de β -aminoácido desejado, ácido 3-amino-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propiónico, e um ácido α, β -insaturado; tendo este sido usado na reacção seguinte sem posterior purificação. RMN ^1H (300 MHz; AcOH- d_4) 7,01 (s, 1H); 6,99-6,82 (AB, 2H, $J_{AB}=8,0$ Hz); 5,97 (s, 2H); 4,75 (dd, 1H, $J=9,1 : 5,4$ Hz); 3,23 (dd, 1H, $J=17,3; 9,1$ Hz); e 2,97 (dd, 1H, $J=17,3; 5,4$ Hz).

A uma solução de 4-cianofenil isocianato (1,08 g, 7,50 mmol) em 40 ml de acetonitrilo foi adicionada uma solução do ácido 3-amino-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propiónico (1,81 g, 7,88 mmol) e hidróxido de sódio (0,360 g, 9,00 mmol) em 5 ml de água. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 1,25 horas e então filtrada. O sólido foi suspenso em 50 ml de água e a solução foi acidificada até pH 2 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco a vácuo à temperatura de 60°C, para originar 1,73 g (65 %) de um sólido branco. p.f. 189-191°C: RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) δ

45
Vifano

- 12,3 (br s, 1H); 9,14 (s, 1H); 7,66-7,52 (AB, 4H, J=8,7 Hz); 7,00 (d, 1H, J=8,4 Hz); 6,93 (s, 1H); 6,85-6,81 (m, 2H); 5,97 (s, 2H); 5,06-4,98 (m, 1H); e 2,80-2,65 (m, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz; DMSO- d_6) δ 172,1; 153,8; 147,3; 146,2; 144,8; 136,6; 133,2; 119,6; 119,5; 117,5; 108,8; 107,0; 102,6; 101,0; 49,9 e 41,0 IV (KBr): 3060, 2225; 1714; 1675; 1593; 1537; 1505; 1444; 1412; 1317; 1238; 1176; 1040; 840; e 552 cm^{-1} . Análise Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5(\text{H}_2\text{O})$: C-58,79; H-4,55; N-11,43. Resultados Experimentais: C-58,77; H-4,30; N-11,40.

EXEMPLO 22

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(ácido 3-ciclo-octilpropiónico)]ureia

Uma solução de ácido 3-amino-3-ciclo-octil-propiónico (1,99 g, 10,0 mmol) e 4-cianofenil isocianato (1,44 g, 10,0 mmol) em 100 ml de acetonitrilo foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi então aquecida sob refluxo até à formação de uma solução límpida. Permiteu-se que a solução arrefecesse e foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada para se obter um produto bruto, o qual foi transformado numa pasta em éter, filtrado, e seco até atingir o peso constante 3,1 g (90 %) de um sólido branco: IV (KBr) cm^{-1} 3360; 3110; 2920; 2380; 2240; 1760; 1680; 1600; 1540. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,9 (s, 1H); 7,5 (dd, 4H, J=9,7 Hz, J=28,6 Hz); 6,0 (d, 1H, J=9,2 Hz); 3,9 (m, 1H); 2,4 (dd, 2H, J=4,6, J=14,6 Hz); 1,2-1,8 (m, 15H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,5; 157,7; 148,5; 136,7; 123,0; 120,8; 105,9; 55,4; 40,7;

46
Wifarras

— 33,0; 31,5; 30,0; 29,6; 29,4; 28,7. Análise Calculada para $C_{19}H_{25}N_3O_3$: C-66,45; H-7,34; N-12,12.
Resultados Experimentais: C-66,39; H-7,21; N-12,24.

EXEMPLO 23

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(ácido 3-fenil-propiónico)]7tiureia

A uma suspensão agitada de 4-cianofenil isotiacianato (1,60 g, 10,0 mmol) e ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (1,65 g, 10,0 mmol) em 50 ml de acetonitrilo foram adicionados 10 ml de NaOH 1N. A solução amarela clara, que se formou imediatamente, foi agitada durante a noite e o dissolvente foi então removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 ml de acetato de etilo/água 1 : 1 e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 50 ml de acetato de etilo. O produto foi precipitado a partir da camada aquosa sob a forma de uma goma depois de ajustado o pH 2,5 com HCl 4 N. O produto gomoso foi agitado durante a noite, em água, para produzir um sólido branco macio. O sólido foi isolado por filtração e seco, originando 2,65 g (82 %) do produto desejado sob a forma de um pó branco-sujo: IV (KBr) cm^{-1} 3320; 3150; 2235; 1733; 1604; 1542; 1519; 1509; 1169. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 12,2 (s, 1H); 8,7 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,7 (dd, 4H, J=8,3 Hz), J=24 Hz); 7,2-7,5 (m, 5H); 5,8 (q, 1H, J=7,3 Hz); 2,9 (dd, 2H, J=7,3 Hz, J=16 Hz). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 184,6; 177,0; 149,3; 146,3; 137,8; 133,4; 132,3; 131,9; 126,3; 124,2; 109,9; 59,1. Análise Calculada para $C_{17}H_{15}N_3SO_2$: C-62,75; H-4,65; N-12,91. Resultados Experimentais: C-62,60; H-4,78; N-12,61.

EXEMPLO 24Preparação deN-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(3-quinolilo)ácido propiónico)]7-
ureia

A uma suspensão agitada de 4-cianofenil isotiocianato (1,0 g, 7,0 mmol) e ácido 3-amino-(3-quinolilo)propiónico (1,0 g, 4,6 mmol) em 50 ml de acetonitrilo foram adicionados 5 ml de NaOH 1N. A mistura reaccional foi agitada durante a noite e o dissolvente foi então removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de partes iguais de acetato de etilo e água. A camada aquosa foi lavada com 50 ml de acetato de etilo e removida a vácuo, para remoção dos vestígios de acetato de etilo. O pH da solução foi ajustado para 4 com HCl diluído, pelo que se separou um óleo. O óleo foi agitado durante a noite em 25 ml de água fresca. O óleo grosso foi colocado numa estufa a vácuo e totalmente seco, formando-se um sólido vítreo (525 mg, 31 %): IV (KBr) cm^{-1} 3360, 3060, 2222, 1703; 1594; 1583; 1317; 1226. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,3 (m, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,9 (t, 2H, J=7,8 Hz); 7,7 (t, 1H, J=7,8 Hz); 7,6 (m, 3H); 7,5 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,3 (d, 1H, J=8,7 Hz); 5,4 (q, 1H); 3,0 (d, 2H, J=6,8 Hz). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173,0; 155,2; 150,3; 146,0; 145,9; 137,0; 136,1; 134,4; 132,2; 129,4; 128,7; 128,4; 120,8; 118,7; 113,9; 49,5. Análises Calculadas para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (1,25 H_2O): C-62,74; H-4,87; N-14,63. Resultados Experimentais: C-62,72; H-4,84; N-14,28.

48
Wifama

EXEMPLO 25

Preparação de

N-(4-metoxicarbonilfenil)-N'-/3-(3-(ácido fenil-propiónico)7-
ureia

A uma suspensão agitada de 4-metoxicarbonilfenilisocianato (1,93 g, 10,0 mmol) e ácido 3-amino-fenilpropiónico (1,65 g, 10,0 mmol) em 60 ml de acetonitrilo, adicionaram-se 10 ml de NaOH 1N. A solução amarela foi agitada durante uma hora, antes da remoção do dissolvente a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 200 ml de acetato de etilo/água 50 : 50 e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 ml). O produto foi removido a partir da camada aquosa sob a forma de goma, depois de ajustado o pH para 2 com HCl 1N. A goma foi agitada em água durante o fim de semana e o produto (2,0 g, 55 %) isolado por filtração, obtendo-se um pó branco fino: p.f. 144-146°C RMN ¹H (DMSO-d₆)δ

10,0 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 7,9 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,4 (m, 5H); 5,9 (q, 1H, J=6,8 Hz); 3,8 (s, 1H); 2,9 (dd, 2H, J=6,8 J=16,5 Hz); RMN ¹³C (DMSO-d₆)δ

184,2; 176,6; 170,5; 148,9; 145,9; 134,5; 132,9; 131,7;

131,4; 128,6; 125,4; 58,6; 56,6; 44,6. Análises Calculadas

para C₁₈H₁₈N₂O₄S (0,25 H₂O): C-59,45; H-5,15; N-7,70. Resultados Experimentais: C-59,44; H-5,06; N-7,62.

EXEMPLO 26

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-/3-(3-(ácido-ciclohexil-propiónico)7ureia

Uma suspensão de ácido 3-amino-3-ciclohexanopropiónico (2,27

Wifama

g, 13,2 mmol) e 4-cianofenil-isocianato (1,90 g, 13,2 mmol) em 100 ml de acetonitrilo foi agitado durante 1 hora. A mistura reaccional foi então aquecida a refluxo, até se observar a formação de uma solução límpida. Permitiu-se o arrefecimento da solução e esta foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada originando um sólido branco, o qual foi seco no sentido de se obter peso constante sob vácuo. O produto bruto foi agitado em NaOH 1N, filtrado e o filtrado foi extraído com CHCl_3 (3 x 50 ml). O pH do filtrado foi ajustado para dois com HCl concentrado e o sólido branco resultante foi isolado por filtração. Após secagem, o sólido foi recristalizado a partir de 125 ml de acetonitrilo, obtendo-se 2,1 g (50 %) do produto desejado, sob a forma de um sólido cristalino: IV (KBr) cm^{-1} 3320; 2940; 2860; 2240; 1720; 1680; 1600; 1540; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,6 (s, 1H); 7,1-7,3 (dd, 4H, J=8,3 Hz, J=30,5 Hz); 6,0 (d, 1H, J=9,2 Hz); 3,5 (m, 1H); 1,9-2,2, (m, 2H); 0,5-1,4 (m, 11H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173,5; 154,7; 145,5; 133,7; 120,0; 117,8; 102,8; 51,2; 41,8; 37,6; 29,8; 28,7; 26,5; 26,3. Análise Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C-64,745; H-6,712; N-13,324. Resultados Experimentais: C-64,67; H-6,73; N-13,49.

EXEMPLO 27

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-/3-(3-(ácido 3'-nitrofenil-propiónico)7-ureia

A uma solução de 4-cianofenil isocianato (2,16 g, 15,0 mmol)

50
Wifama

em 50 ml de acetonitrilo adicionou-se uma solução de ácido 3-amino-3-(3'-nitrofenil)propiónico (2,10 g, 15,0 mmol) em 25 ml de água e 10,0 ml de NaOH 1N. A mistura reaccional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente antes da remoção do dissolvente a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 75 ml de acetato de etilo e 75 ml de água e a fase de acetato de etilo foi extraída com NaOH 0,1 N (2 x 100 ml). Os extractos aquosos combinados foram acidificados com HCl 4 N, sendo o produto desejado isolado por filtração (0,83 g, 23 %) sob a forma de um pó branco macio: p.f. 173-6°C: IV (KBr) cm^{-1} 3380; 3100; 2225; 1722; 1683; 1662; 1594; 1532; 1411; 1351; 1320; 1238. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,3 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,1 (d, 1H, J=7,5 Hz); 7,8 (d, 1H, J=7,3 Hz); 7,5-7,7 (m, 5H); 7,3 (d, 1H, J=7,3 Hz); 5,2 (q, 1H, J=7,3 Hz); 2,9 (d, 2H, J=6,1 Hz); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 171,8; 154,1; 148,1; 145,3; 144,7; 133,6; 133,3; 130,0; 122,2; 121,1; 119,4; 117,8; 112,5; 49,4. Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$: C-57,63; H-3,98; N-15,81. Resultados Experimentais: C-57,08; H-4,05; N-15,56.

EXEMPLO 28

Preparação do sal de sódio

N-(4-cianofenil)-N'-/3-(3-(ácido 4-piridilopropiónico)7ureia

A uma suspensão agitada de ácido 3-amino-3-(4-piridil)propiónico (0,17 g, 1,0 mmol) e 4-cianofenil isocianato (0,45 g, 3,0 mmoles) em 25 ml de acetonitrilo adicionaram-se 1,0 ml de NaOH e 5 ml de água. A solução límpida foi agitada durante 1 hora, antes de se efectuar a remoção dos dissolventes a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 75 ml de acetato de

Wiferna

etilo: água 50 : 50 e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (2 x 50 ml). O produto bruto (0,32 g) foi isolado por liofilização da fase aquosa e purificado por meio de Cromatografia de fase reversiva, para se obter 0,12 g (36 %) de um pó branco: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ
 9,25 (bs, 1H); 8,4 (d, 2H, J=5,8 Hz); 7,7 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,5 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,3 (d, 2H, J=5,8 Hz); 5,0 (q, 1H, J=5,8 Hz); 2,4 (m, 2H). RMN ^{13}C δ
 174,2; 155,0; 154,6; 149,2; 146,5; 132,7; 121,5; 119,6; 117,3; 101,2; 50,5; 44,6.

EXEMPLO 29

Preparação de

N-(4-carboxifenil)-N'-/3-(ácido 3-fenilpropiónico)7ureia

A uma solução de NaOH (0,224 g, 5,60 mmol) em 20 ml de MeOH/ H_2O 1 : 1 adicionou-se a ureia preparada no Exemplo 1 (0,500 g, 1,40 mmol). Três horas depois, a mistura reaccional foi parcialmente concentrada para remoção do MeOH, sendo posteriormente diluída para um volume de 50 ml, com água e sendo acidificada com 6 ml de HCl 1 N. O precipitado foi isolado por filtração e seco ao ar, para se obter 0,44 g (96 %) da ureia sob a forma de um pó branco: p.f. 190-195°C: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ
 12,43 (br s, 2H); 9,0 (s, 1H); 7,9-7,74 (m, 2H); 7,55-7,2 (m, 7H); 6,96 (d, 2H, J=8,4 Hz); 5,2-5,05 (m, 1H); 2,9-2,7 (m, 2H). RMN ^{13}C δ
 (DMSO- d_6) δ
 172,0; 167,0; 153,9; 144,6; 142,6; 130,5; 128,3; 127,0; 126,3;

52
Wifarrna

122,9; 116,6; 49,9; 40,8; IR (KBr) cm^{-1} 3460; 3080; 1700; 1590; 1500; 1390; 1310; 1280; 1240; 1175. Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (0,13 H_2O): C-61,72; H-4,96; N-8,47. Resultados Experimentais: C-61,71; H-4,87; N-8,73.

EXEMPLO 30

Preparação de N-(fenil)-N'-[3-(ácido 3-fenilpropiónico)]ureia

A ureia foi preparada analogamente ao N-(4-bromofenil)-N'-(2-carboxi-1-fenil-etil)ureia, excepto o facto de se ter substituído o isocianato de 4-bromofenil pelo fenil-isocianato, para se obterem 2,69 g (91 %) da ureia sob a forma de um pó: p.f. 179-180°C: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,30 (br s, 1H, NH); 8,58 (s, 1H); 7,6-7,1 (m, 8H); 7,0-6,75 (m, 2H); 5,17-5,10 (dt sobreposto, 1H); 2,9-2,7 (m, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172,1; 154,4; 142,9; 140,3; 128,7; 128,4; 126,9; 126,3; 121,2; 117,6; 49,9; 41,1. IV (KBr) cm^{-1} 3360; 3060; 3020; 1718; 1640; 1600; 1560; 1500; 1460; 1400; 1310; 1240; análises Calculadas para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C-67,59; H-5,97; N-9,85. Resultados Experimentais C-67,56; H-5,58; N-9,76.

EXEMPLO 31

Preparação de N-(4-formil-fenil)-N'-[3-(ácido fenilpropiónico)]ureia

A uma solução agitada (ligeiramente turva) de 1,1-carbonil-di-imidazolé (5,27 g, 32,5 mmol) e imidazole (3,32 g, 48,7

Wifana

mmol) em 50 ml de THF seco arrefecida num banho de gelo, adicionou-se uma solução de metil-3-amino-3-fenilpropionato (5,82 g, 32,5 mmol) em 10 ml de THF, durante 15 minutos, A solução reaccional foi agitada durante mais 15 minutos, sendo então rapidamente adicionada uma solução do álcool 4-aminobenzílico (4,00 g, 32,5 mmol) em 25 ml de THF. Após trinta minutos adicionais, foi removido o banho de gelo e a mistura reaccional foi agitada durante 17 horas. A mistura reaccional foi então concentrada, o resíduo foi dissolvido em 100 ml de CH_2Cl_2 e lavado com água (100 ml). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), e concentradas, para se obterem 9,27 g do produto bruto. O produto bruto foi purificado por Cromatografia Lumínica (Silica Gel, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 4-6 %), para se obter 3,5 g (33 %) de N-(4-hidroximetil-fenil)-N'-[3-(metil 3-fenilpropionato)]ureia, sob a forma de um sólido amarelo muito claro: p.f. 108-118°C; TLC (1/9 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, UV) $R_f=0,44$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,69 (s, 1H, NH); 7,03-7,98 (quarteto AB, $J=8,6$ Hz, 4H); 7,3-7,1 (m, 5H); 6,48 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, NH); 5,35-5,2 (m, 1H); 4,38 (s, 2H, CH_2O); 3,5 (s, 3H, CO_2CH_3); 2,85-2,6 (m, 2H, CH_2). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 171,7; 155,5; 141,3; 138,1; 135,2; 128,6; 127,7; 127,4; 126,1; 119,8; 64,4; 51,8; 50,6; 41,0; IV (KBr) cm^{-1} 3340 (br); 1735; 1690; 1660; 1600; 1550; 1513; 1440; 1418. Análises Calculadas para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C-65,84; H-6,14; N-8,53. Resultados Experimentais: C-65,94; H-6,20; N-8,84.

A uma solução agitada de N-(4-hidroximetil-fenil)-N'-[3-(metil 3-fenilpropionato)]ureia (2,30 g, 7,01 mmol) em 230 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se MnO_2 (3,00 g, 34,5 mmol) de uma só vez sob a forma sólida. A suspensão reaccional foi agitada 44 horas, e posteriormente filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado por cromatografia lu-

54
Wifama

minosa (EtOAc/hexano 3/7, Gel de Sílica) para se obter 1,14 g (50 %) da N-(4-formil-fenil)-N'-[3-metil 3-fenilpropionato]ureia desejada. Uma quantidade adicional de 0,518 g (23 %) do material foi obtida a partir de uma lavagem copiosa da Celite com CH₂Cl₂, CH₃CN, e EtOH, seguida de purificação por Cromatografia luminosa: TLC (0,5/9,5 CH₃OH/CH₂CH₂, UV) R_f=0,38; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

9,79 (s, 1H, CHO); 9,11 (s, 1H); 7,76 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,57 (d, 2H, J=8,6 Hz); 7,4-7,2 (m, 5H); 7,02 (d, 1H, J=8,4 Hz, CHNH); 5,18-5,10 (m, 1H, CH); 3,54 (s, 3H, CO₂CH₃);

2,95-2,82 (m, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ
191,3; 170,9; 153,8; 146,2; 142,1; 131,1; 129,6; 128,4; 127,2; 126,3; 117,0; 51,5; 51,5; 50,0; 40,6. IV (KBr) cm⁻¹
3370; 3320; 1727; 1687; 1669; 1595; 1560; 1544; 1435; 1365; 1222; 1165; TLC (3/7 EtOAc/hexano) R_f=0,48. Análise Calculadas para C₁₈H₁₈N₂O₄: C-65-70; H-5,61; N-8,51. Resultados Experimentais C-65-68; H-5,47; N-8,12.

A uma suspensão agitada de N-(4-formil-fenil)-N'-[3-(metil 3-fenilpropionato)ureia (1,44 g, 3,49 mmol) em 230 ml de MeOH e 50 ml de água adicionaram-se 14 ml de NaOH (14 mmol). A mistura reaccional tornou-se homogênea uma hora depois. Decorridos 3,5 horas, a solução reaccional foi concentrada para remoção do MeOH, e diluída para um volume total de 250 ml com água. Esta solução foi lavada com EtOAc (100 ml). A camada aquosa foi parcialmente concentrada para remoção dos vestígios de EtOAc e o pH ajustado para 1 com 17 ml de HCl 1N. A goma formada e a suspensão foram agitadas durante a noite. A goma solidificou-se e o sólido resultante foi isolado por filtração. O pó branco foi seco a vácuo (< 0,2 mm, 40°C) para se obterem 1,06 g (97 %) da ureia desejada: p.f. 145-148°C: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

12,35 (br s, 1H); 9,79 (s, 1H, CHO); 9,15 (s, 1H, NH); 7,76 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,57 (d, 2H, J=8,5 Hz); 7,45-7,2 (m, 5H,

55
Wifanna

Ph); 7,04 (d, 1H, J=8,4 Hz); 5,2-5,05 (m, 1H); 2,9-2,7 (m, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 191,5; 191,0; 172,0; 153,8; 146,2; 142,5; 131,1; 129,6; 128,4; 126,4; 117,0; 50,0; 40,8. IV (KBr) cm^{-1} 3400; 3360; 3060; 1720; 1690; 1673; 1660; 1560; 1540; 1166. Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (0,11 H_2O): C-64,93; H-5,21; N-8,91. Resultados Experimentais: C-64,90; H-5,10; N-8,85.

EXEMPLO 32

Preparação de

N-(4-hidroximetil-fenil)-N'- β -(ácido 3-fenilpropiónico)7ureia

A uma solução agitada de N-(4-hidrometil-fenil)-N'- β -(metil) 3-fenilpropionato)7ureia, preparada segundo a técnica descrita no Exemplo 31, (0,500 g, 1,52 mmol) em 25 ml de CH_3OH adicionaram-se 5 ml de NaOH 1N e 5 ml. A evolução da reacção foi regulada por meio de HPLC. Após 1,5 h, a mistura reaccional foi parcialmente concentrada para remoção do CH_3OH . A mistura reaccional foi então diluída com 20 ml de água e acidificada com 5 ml de HCl 1 N. Formou-se uma goma após a acidificação. A mistura reaccional foi diluída com 5 ml de CH_3OH foi agitada durante a noite. A pasta resultante foi filtrada para se obterem após a secagem, 0,35 g (73 %) da ureia sob a forma de um pó branco floculento: p.f. 138-140°C: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,3 (br s, 1H, COOH); 8,54 (s, 1H, NH); 7,45-7,1 (m, 9H, Ar e Ph); 6,75 (d, J=8,5 Hz, 1H); 5,11 (q aparente, 1H); 5,01 (br s, 1H); 4,38 (s, 2H); 2,85-2,65 (m, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172,1; 154,4; 142,9; 139,0; 135,2; 128,4; 127,2; 127,0; 126,4; 117,4; 62,8; 50,0; 41,1. IV (KBr) cm^{-1} 3400; 3340; 1710;

Wifano

1660; 1550; 1420; 1320; 1240. Análises Calculadas para
 $C_{17}H_{18}N_2O_4$: C-64,96; H-5,77; N-8,91. Resultados Experimentais: C-64,70; H-5,59; N-8,78.

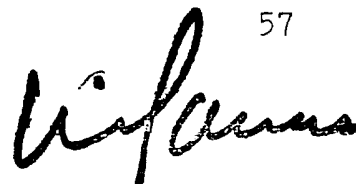
EXEMPLO 33

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)ácido propiônico)]ureia

Uma suspensão agitada de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (15,2 g, 100 mmol) e NH_4OAc (15,4 g, 100 mmol) numa mistura de 45 ml de EtOAc e 5 ml de água foi aquecida a 45°C. Adicionou-se ácido malónico (10,4 g, 100 mmol) sob a forma sólida e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 19 horas. A suspensão reaccional arrefecida foi filtrada, o sólido lavado com abundância de EtOAc, para se obterem 12,59 g, (50 %) do produto bruto sob a forma de um pó marfim. O produto bruto (10,0 g) foi transformado numa pasta em EtOH e filtrado. O sólido foi seco ao ar obtendo-se 8,5 g (40 %) de ácido 3-amino-3-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)propiônico sob a forma de um pó branco: p.f. 215-217°C: RMN 1H (D_2O) δ 7,1-6,9 (m, 3H); 4,6-4,5 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,95-2,7 (m, 2H); RMN ^{13}C (D_2O) δ 178,6; 149,3; 146,4; 130,4; 120,9; 115,4; 114,0; 57,2; 53,6; 41,7. Análises Calculadas para $C_{10}H_{13}N_1O_4$: C-56,90; H-6,20; N-6,62. Resultados Experimentais: C-56,57; H-6,19; N-6,75.

A uma suspensão agitada de 4-cianofenil isocianato (1,44 g 10,0 mmol) em 25 ml de CH_3CN adicionou-se rapidamente uma so-



lução de ácido 3-amino-3-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)propiónico (2,11 g, 10,0 mmol) e NaOH (0,40 g, 10 mmol) em 20 ml de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ 1 : 1. Após 17 horas, a mistura reaccional foi parcialmente concentrada para se remover o CH_3CN . A mistura reaccional foi então diluída com 75 ml de água e lavada com EtOAc (2 x 50 ml ea.). O pH da mistura reaccional foi ajustado para 0-1 com 11 ml de HCl 1N. A goma formou-se após acidificação e a camada aquosa foi decantada a partir da goma e esta foi lavada com água. A goma foi transformada numa pasta em CHCl_3 (100 ml) e agitada durante a noite. O pó resultante foi isolado por filtração. Este sólido foi dissolvido em EtOH (100 ml) e concentrado num óleo fraco. O óleo foi transformado numa pasta em 100 ml de CHCl_3 em refluxo. A suspensão arrefecida foi filtrada e o sólido foi seco ao ar, para se obterem 2,6 g (73 %) da ureia sob a forma de um sólido branco sujo:

RMN ^1C ($\text{DMSO}-d_6$) δ

12,3 (br s, 1H); 9,1 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 7,74 (d, 2H, $J=8,7$ Hz); 7,54 (d, 2H, $J=8,7$ Hz); 7,0-6,7 (m, 4H); 5,02-4,95 (m 1H); 3,72 (s, 3H); 2,8-2,6 (m, 2H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ

172,1; 153,8; 146,7; 146,3; 144,8; 135,0; 133,3; 119,5; 117,5; 117,0; 113,9; 112,4; 102,5; 55,7; 49,5; 41,0: IV (KBr) cm^{-1} 3370; 2225; 1720; 1700; 1680; 1600; 1540; 1510; Análises

Calculadas para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot (0,11 \text{ H}_2\text{O})$:

C-58,60; H-4,10; N-11,39. Resultados Experimentais: C-58,58; H-4,40; N-11,32.

EXEMPLO 34

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-(ácido 3-nonanoico)ureia

Uma solução de metil trans-2-nonenoato (3,40 g, 20,0 mmol) e

58
Wifama

benzil amina (2,2 ml, 2,1 g, 20 mmol) em 50 ml de MeOH foi agitada durante 12 dias à temperatura ambiente. A evolução da reacção foi regulada por Cromatografia em camada fina (EtOAc/hexano 1 : 1, UV). A solução reaccional foi então submetida a refluxo durante 1 hora, sem alteração observável por TLC (Cromatografia em Camada Fina). A mistura reaccional foi concentrada e o produto bruto foi purificado por Cromatografia Luminosa (EtOAc/hexano 2,5/7,5) para se obter 4,00 g (72 %) de metil N-benzil 3-aminononanoato sob a forma de um óleo: TLC (EtOAc/hexano 2,5/7,5) Rf=0,35. RMN¹H (CDCl₃) δ 7,4-7,2 (m, 5H); 3,78 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,03 (p, 1H, J=6,2 Hz); 2,46 (d, 2H, J=6,2 Hz); 1,65-1,2 (m, 10H); 0,88 (br t, 3H); RMN¹³C (CDCl₃) δ 173,0; 140,5; 128,3; 128,1; 126,8; 54,2; 51,5; 51,4; 51,0; 50,9; 50,8; 39,1; 34,3; 31,7; 29,3; 25,6; 22,6; 14,0.

A uma solução de metil N-benzil 3-aminononanoato (3,50 g, 12,6 mmol) em 35 ml de etanol adicionou-se 100 mg de Pd/C 5% e a suspensão resultante foi tratada com 50 psi de H₂ numa misturadora do Tipo Parr. Adicionaram-se, 3 horas depois, 100 mg de Pd(OH)₂/C e a hidrogenólise foi continuada durante 19 horas. A mistura reaccional foi então filtrada através de Celite para remoção dos catalisadores, e concentrada para se obterem 2,43 g (100 %) de um óleo amarelo pálido, o qual revelou ser uma mistura de metilo e etilo 3-aminononanoato 79/21 respectivamente. Éster metílico: RMN¹H (CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H); 3,25-3,15 (m, 1H); 2,47 (dd, J=4,0 Hz, 15,6 Hz, 1H); 2,26 (dd, 1H, J=9,0 Hz, 15,6 Hz); 1,6-1,2 (m, 12H); 0,9-0,8 (m, 3H); Esta mistura foi directamente usada na reacção que se segue.

A uma solução agitada de metil 3-aminononanoato e etil 3-aminononanoato (80/20, 2,00 g, 10,4 mmol) em 35 ml de acetato de etilo adicionou-se 4-cianofenil isocianato (1,50 g, 10,4 mmol)

Wifama

sólido, de uma só vez. A suspensão resultante foi agitada durante 7 horas. A mistura reaccional foi filtrada e o sólido lavado com éter (50 ml) e seco ao ar, para se obterem 2,91 g (84 %) de uma mistura dos compostos desejados, N-(4-cianofenil)-N'-[3-(metilnonanoato)]ureia e N-(4-cianofenil)-N'-[3-(etilnonanoato)]ureia 79 : 21 sob a forma de um pó branco. Es-
ter metílico: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

9,01 (s, 1H); 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H, Ar); 6,36 (d, J=8,7 Hz, 1H); 4,05-3,92 (m, 1H); 3,61 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,53-2,47 (m, 2H, CHCO₂); 1,55-1,15 (m, 10H); 0,87 (t aparente, 3H). RMN ¹³C

(DMSO-d₆) δ
171,5; 154,1; 144,9; 133,2; 119,4; 117,4; 102,3; 51,3; 46,3; 39,3; 34,1; 31,2; 28,5; 25,4; 22,0; 14,0.

A uma suspensão agitada de uma mistura de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(metilnonanoato)]ureia e N-(4-cianofenil)-N'-[3-(etilnonanoato)]ureia 79 : 21 (2,50 g, 7,52 mmol) numa mistura de metanol (100 ml) e água (25 ml) adicionaram-se 30 ml de NaOH 1N. A evolução da reacção foi regulada por HPLC. A reacção terminou 21 horas depois, o metanol foi removido a vácuo e a pasta resultante foi diluída com 150 ml de água. Esta pasta foi filtrada e o sólido lavado com água. O sólido foi seco a vácuo originando 2,07 g (81 %) da ureia sob a forma de um pó branco: p.f. <230°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

10,82 (s, 1H); 7,9-7,6 (m, 1H); 7,70 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz); 3,9-3,7 (m, 1H); 2,3-2,05 (m, 2H); 1,6-1,45 (m, 2H); 1,8 (br s, 8H); 0,8 (t aparente, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ.

176,1; 154,8; 146,4; 132,8; 119,8; 117,3; 100,9; 34,8; 31,4; 26,9; 26,0; 22,1; 13,9. Análises Calculadas para C₁₇H₂₂N₃O₂Na (0,9 H₂O): C-57,42; H-6,75; N-11,82. Resultados Experimentais C-57,39; H-6,49; N-11,83.

Wifama

EXEMPLO 35

Preparação de

N-(4-formilfenil)-N'-[3-(3-(3-piridilo)ácido propiónico)]7-
ureia

A uma solução agitada arrefecida (4°C) de 1,1'-carbonil-diimidazole (3,24 g, 20,0 mmol) e imidazole (2,04 g, 30,0 mmol) em 65 ml de THF adicionou-se uma solução de metil 3-amino-3-(3-piridil)propionato (360 g, 20,0 mmol) em 25 ml de THF durante 10 minutos. Após agitação durante um período adicional de 15 minutos, a banho gelado foi retirado. 45 minutos depois, uma solução de 4-aminobenzaldeído (2,42 g, 20,0 mmol) em 100 ml de THF foi rapidamente adicionada à mistura reaccional, tendo esta então sido aquecida a refluxo durante 24 horas. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por Cromatografia Luminosa (Sílica Gel, CH₃OH/CH₂Cl₂ 6,5/93,5) para se obter 5,01 g do produto bruto. Este produto bruto foi purificado por Cromatografia Luminosa (Sílica Gel, CH₃OH/CH₂Cl₂ 0,5/9,5) obtendo-se 3,41 (52 %) de N-(4-formilfenil)-N'-[3-(metil-3-(3-piridil)propionato)]7ureia, sob a forma de uma espuma amarela. Uma amostra pequena foi recristalizada a partir de EtOAc para ser posteriormente submetida a análise, o restante foi usado directamente na reacção seguinte. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

9,79 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,46 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,9-7,7 (m, 3H); 7,65-7,5 (m, 2H); 7,37 (dd, J=4,8 Hz, 1H); 7,12 (s, J=8,2 Hz, 1H); 5,25-5,15 (m, 1H); 5,36 (s, 3H); 3,35-2,90 (m, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ

191,4; 171,3; 154,4; 148,6; 147,5; 145,5; 137,3; 135,0; 131,4; 130,7; 123,9; 118,0; 52,0, 48,4; 39,8. Análise Calculada para C₁₇H₁₇N₃O₄: C-62,38; H-5,24; N-12,84. Resultados Experimentais: C-62,01; H-5,18; A uma suspensão agitada de N-(4-formilfenil)-N'-[3-(metil 3-(3-piridilo)propionato)]7ureia em 90 ml

61
Wifanna

de uma mistura de MeOH e água 5/4 adicionou-se 7,60 ml de HCl 1 N seguido de 15,2 ml de NaOH 1N. 26 horas depois, a mistura reaccional foi parcialmente concentrada para remoção do MeOH, e diluída com 50 ml de água. A solução reaccional foi então lavada com CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). A camada aquosa foi descorada com Norit A, filtrada através de Celite e liofilizada. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de etanol e filtrado para remoção do NaCl insolúvel. O filtrado foi concentrado, o resíduo dissolvido em 25 ml de água e liofilizado. O resíduo foi purificado por Cromatografia de fase reversiva e liofilizado, obtendo-se 1,92 g (76 %) da ureia sob a forma de pó branco: p.f. 200-205°C decomp. RMN ^1H (D_2O) δ 9,71 (s, 1H, CHO); 8,54 (s, 1H); 8,42 (d, J=4,9 Hz, 1H); 7,9-7,7 (m, 3H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,14 (t, J=7 Hz, 1H); 2,8-2,65 (m, 2H). RMN ^{13}C (D_2O) δ 194,7; 178,3; 155,8; 147,5; 146,7; 145,4; 138,5; 135,1; 131,6; 129,9; 124,2; 118,3; 50,1; 43,7. Análise Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ (0,16 H_2O): C-56,83; H-4,27; N-12,43. Resultados Experimentais: C-56,80; H-4,27; N-12,43.

EXEMPLO 36

Preparação de

Sal sódico de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(ácido 4-fenilbutanóico)]ureia

Uma suspensão agitada de fenil-acetaldeído (6,08 g, 50,6 mmol) e metil (trifenilfosforanilideno)-acetato em 150 ml de CH_3CN foi aquecida a refluxo durante 1,75 h. A evolução da reacção foi regulada por TLC (EtOAc/hexano 1/9). A mistura reaccional

62
Wifanna

— foi concentrada e o resíduo transformado numa pasta em 100 ml de EtOAc/hexano 0,8/9,2. A pasta foi filtrada para remoção do excesso de reagente de Wittig e o óxido de trifenilfosfina. O filtrado foi concentrado e purificado por Cromatografia Luminosa (coluna 80 mm id, Sílica Gel, EtOAc/hexano 8/92) para se obter 7,17 g (80 %) de uma mistura cis e trans de metil 4-fenilbut-2-enoato 0,39-0,61. Isómero trans: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,4-7,05 (m, 6H); 5,81 (dt, $J=1,5$ Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,55-3,47 (m, 2H); Isómero Cis: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,4-7,13 (m, 5H); 6,48 (d, $J=5,9$ Hz, 1H); 5,29 (dt, $J=7,0$ Hz, 15,9 Hz); 3,69 (s, 3H); 3,28-3,20 (m, 2H). Isómero Trans e Cis RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 171,9; 166,8; 147,6; 137,6; 136,8; 133,5; 128,8; 128,7; 128,5; 127,5; 126,7; 126,3; 121,9; 121,6; 51,9; 41,4; 38,4; 38,2.

Uma solução de benzilamina (2,14 g, 20 mmol), cis e trans metil 4-fenilbut-2-enoato (3,52 g, 20,0 mmol) 39 : 51 em 50 ml de MeOH foi agitada durante 11 dias à temperatura ambiente. A reacção foi então concentrada e purificada por Cromatografia Luminosa (coluna de 60 mm, Sílica Gel, EtOAc/hexano 4/6) para se obter 2,00 g (35 %) de metil N-benzil-3-amino-4-fenilbutanoato, sob a forma de um óleo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,35 (m, 10 H); 3,80 (s, 2H, NCH_2); 3,63 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,35-3,22 (m, 1H); 2,87 (dd, $J=6,4$, 13,5 Hz, 1H); 2,74 (dd, $J=7,0$ Hz, 13,5 Hz, 1H); 2,42 (d, $J=6,4$ Hz, 1H); 1,63 (br s, 1H, NH).

A uma solução da amina anterior (1,80 g, 6,35 mmol) em 50 ml de MeOH adicionaram-se 0,18 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{C}$ 20 %. A mistura reaccional foi então tratada com 50 psi de hidrogénio, numa misturadora do Tipo Parr, durante 36 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de Celite e o filtrado concentrado para se obterem 1,18 g (96 %) de metil 3-amino-4-fenilbutanoato sob a forma de um óleo turvo: RMN ^1H (CDCl_3) δ

Wifama

7,38-7,17 (m, 5H); 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,55-3,42 (m, 1H);
 2,76 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H); 2,61 (dd, J=8,1, 13,3 Hz, 1H);
 2,50 (dd, J=4,1, 15,9 Hz, 1H); 2,32 (dd, J=8,8, 15,9 Hz, 1H);
 1,46 (br s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ
 172,9; 138,5; 129,3; 128,6; 126,5; 51,6; 49,6; 44,0; 41,70.

A uma solução agitada de metil 3-amino-4-fenilbutanoato (1,16 g, 6,00 mmol) em 25 ml de EtOAc adicionou-se 4-cianofenil isocianato (0,858 g, 5,95 mmol). Trinta minutos depois começou a verificar-se a formação de um sólido. Após agitação durante 16 horas, a pasta reaccional foi filtrada obtendo-se 0,858 g (43 %) da ureia sob a forma de um pó branco. O filtrado foi concentrado e o resíduo transformado numa pasta em éter. Esta pasta foi filtrada para se obter uma quantidade adicional de 0,770 g (38 %) de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(metil 4-fenilbutanoato)]ureia sob a forma de um pó amarelo muito pálido: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

9,03 (s, 1H, NH); 7,64 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,53 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,35-7,15 (m, 5H); 6,42 (d, J=8,5 Hz, 1H); 4,29-4,13 (m, 1H); 3,58 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,9-2,73 (m, 2H); 2,6-2,41 (m, 2H)
 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ
 171,4; 153,9; 144,8; 138,2; 133,1; 129,1; 128,3; 126,3;
 119,4; 117,4; 102,4; 51,4; 48,0; 39,9. IR (KBr) cm⁻¹ 3340;
 3320; 2220; 1740; 1673; 1596; 1537; 1508; 1322; 1239; 1175.
 Análises Calculadas para C₁₉H₁₉N₃O₃: C-67-64; H-5,67; N-12,46
 Resultados Experimentais: C-67,56; H-5,73; N-12,39.

A uma suspensão agitada de N-(4-cianofenil)-N'-[3-(metil 4-fenilbutanoato)]ureia (1,52 g, 4,51 mmol) em 65 ml de uma mistura de metanol/água 4,5/2 adicionaram-se 4,51 ml de NaOH 1N. Após agitação à temperatura ambiente durante 19 horas, a mistura reaccional foi aquecida sob refluxo, durante 3,5 horas. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo transformado numa pasta em CH₃CN (50 ml/5 ml). A pasta resultante

54
Wifama

— foi filtrada. O sólido foi seco a vácuo, obtendo-se 1,19 g (76 %) da ureia desejada sob a forma de um pó branco: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11,12 (br, s, 1H); 8,20 (br s, 1H); 7,9-7,45 (m, 4H); 7,4-7,1 (m, 5H); 4,1-3,9 (m, 1H); 2,95 (dd, J=5,9, 12,7 Hz, 1H); 2,72 (dd, J=8,2, 12,7 Hz, 1H); 2,2-2,0 (m, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 175,5; 154,7; 146,3; 139,9; 132,7; 129,2; 127,9; 125,6; 119,8; 117,3; 100,8; 49,4; 40,6. IV (KBr) cm^{-1} 3440; 2226; 1687; 1592; 1573; 1536; 1511; 1410; 1320; 1242; 1175. Análises Calculadas para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (1,05 H_2O): C-59,33; H-5,01; N-11,53. Resultados Experimentais C-59,30; H-4,93; N-11,50.

EXEMPLO 37

Preparação de

Sal sódio de N-(4-cianofenil)-N'-/3-(ácido 5-fenilpentanóico)7ureia

Uma suspensão agitada de 3-fenilpropionaldeído (6,71 g, 50,0 mmol) e metil (trifenilfosforanaldeído)-acetato (2,51 g, 75,0 mmol) em 150 ml de acetonitrilo foi submetida a refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional arrefecida foi concentrada. O resíduo foi transformado em pasta em EtOAc/hexano 1/9 (100 ml), e filtrado. O filtrado foi purificado e concentrado por Cromatografia Luminosa (EtOAc/hexano, Sílica Gel) para se obter 8,41 g (88 %) de metil 5-fenilpent-2-enoato sob a forma de um óleo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,35-7,13 (m, 5H); 7,00 (dt, 1H, J=6,8, 15,7 Hz); 5,84 (dt, 1H, J=1,5, 15,7 Hz); 3,70 (s, 3H); 2,76 (t, 2H, J=7,5 Hz); 2,58-2,45 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ

65
Wifama

166,9; 148,3; 140,6; 128,4; 128,2; 126,1; 121,3; 41,3; 34,2;
33,8.

Uma solução de metil trans-5-fenilpent-2-enoato (5,71 g, 30,0 mmol) e benzilamina (3,28 ml, 30,0 mmol) em 80 ml de metanol foi agitada durante 51 horas. A solução reaccional foi concentrada e o resíduo purificado para se obterem 2,64 g (46 %) da olefina de iniciação e 4,56 g (51 %) de metil N-benzil-3-amino-5-fenilpentanoato, sob a forma de um óleo límpido: RMN ^1H (CDCl_3) δ

7,4-7,13 (m, 10H); 3,78 (dd sobreposto, 2H, NCH_2);
3,66 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,06 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 2,51 (d, 2H, $J=6,1$ Hz); 1,9-1,7 (m, 2H); 1,53 (br s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ

172,7; 142,0; 140,4; 128,3; 128,1; 126,9; 125,9; 53,7; 51,5;
50,8; 38,8; 36,1; 32,0. IV (KBr) cm^{-1} 3080; 3040; 2950; 2860;
1730; 1500; 1460; 1440; Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$:
C-76,74; H-7,80; N-4,71. Resultados Experimentais: C-77,11;
H-7,93; N-4,75.

A uma solução de metil N-benzil-3-amino-5-fenilpentanoato em 50 ml de metanol adicionou-se 100 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Esta suspensão foi tratada com 50 psi de hidrogénio numa misturadora tipo Parr. Adicionaram-se 100 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 20 % após 15 e 39 horas. 63 horas depois a mistura reaccional foi filtrada através de Celite para remoção do catalisador e o filtrado concentrado para originar 2,71 g (97 %) de metil 3-amino-5-fenilpentanoato sob a forma de um óleo límpido: RMN ^1H (CDCl_3) KLI 7,35-7,14 (m, 5H, Ph); 3,68 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,28-3,15 (m, 1H, CHN); 2,82-2,48 (m, 2H, CH_2Ar); 2,50 (dd, 1H, $J=4$ Hz, 15,7 Hz); 2,31 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 15,7 Hz); 1,78-1,6 (m, 2H); 1,47 (s, 2H, NH_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ
172,8; 141,6; 128,4; 128,3; 125,8; 51,5; 47,9; 42,5; 39,5;
32,4. IV (KBr) cm^{-1} 3390; 3330; 3040; 2960; 2860; 1730;

66
Wifama

1660; 1500; 1454; 1437. Análises Calculadas para $C_{12}H_{17}NO_2$:
C-69,54; H-8,27; N-6,76. Resultados Experimentais.: C-69,98;
H-8,08; N-6,30.

A uma solução agitada de metil 3-amino-3-fenilpentanoato (2,07 g, 9,99 mmol) em 35 ml de acetato de etilo adicionou-se 4-cianofenil isocianato (1,44 g, 9,99 mmol). 24 horas depois, a mistura reaccional foi concentrada. O resíduo foi transformado numa pasta em 50 ml de éter e a pasta foi filtrada para se obter após secagem 3,01 g (86 %) da ureia sob a forma de um pó branco sujo: RMN 1H (DMSO- d_6) δ
9,0 (s, 1H); 7,65 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,57 (d, 2H, J=8,8 Hz); 7,22 (m, 5H, Ph); 6,47 (d, 1H, J=8,7 Hz, NH); 4,0 (m, 1H); 3,57 (s, 3H, CH₃); 2,7-2,5 (m, 4H); 1,77 (m, 2H) contaminado com acetato de etilo. IV (KBr) cm^{-1} 3340; 2240; 1730; 1680; 1660; 1550; 1520; 1320; 1240.

A uma suspensão agitada de ureia anterior (2,50 g, 7,11 mmol) numa mistura de 150 ml de metanol e 30 ml de água adicionou-se 28 ml de NaOH 1N. A evolução da reacção foi monitorizada por HPLC. Após 44 h a mistura reaccional foi parcialmente concentrada para remoção do metanol e o resíduo foi transformado em pasta em 100 ml de água. A pasta resultante foi filtrada para se obter após secagem a vácuo, 2,11 g (83 %) do produto sob a forma de um sólido branco: RMN 1H (DMSO- d_6) δ
10,93 (br s, 1H); 7,95 (br s, 1H); 7,73 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,54 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,14 (m, 5H); 3,9 (m, 1H); 2,56 (m, 2H); 2,23 (d, 2H, J=4,4 Hz); 1,7 (m, 2H). IV (KBr) cm^{-1} 3420; 3160; 3080; 3020; 2920; 2228; 1698; 1690; 1594; 1572; 1542; 1512; 1408; 1320; 1240; 1176. Análise Calculada para $C_{19}H_{18}N_3O_3Na$ (1,32 H₂O): C-59,56; N-5,43; N-10,97. Resultados Experimentais C-59,26; H-5,10; N-11,10.

EXEMPLO 38

Preparação de

N-(4-cianofenil)-N'-[3-(3-(4'-nitrofenil)ácido propiónico)]7-
ureia - Sal de Sódio

Uma suspensão agitada de acetato de amônio (30,8 g, 400 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (30,2 g, 200 mmol) em 50 ml de etanol a 95 % foi aquecida a 45°C. A pasta fina resultante foram adicionados 75 ml de etanol a 95 % e ácido malónico (20,8 g, 200 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo, durante 24 horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada e o sólido lavado com bastante etanol. O sólido foi seco ao ar para se obter 42,55 g do produto bruto sob a forma de um pó cor de laranja pálido. O produto bruto (35 g) foi transformado numa pasta em 300 ml de água aquecido para 55°C e o pH ajustado para 1 com HCl concentrado. Após o arrefecimento até atingir a temperatura ambiente, a pasta foi filtrada e o sólido lavado com água. O filtrado foi concentrado para aproximadamente 250 ml e o pH ajustado para 7 com NaOH 1N. A suspensão resultante foi agitada durante a noite e posteriormente filtrada. O sólido foi seco a vácuo para originar 4,95 g (14 %) de ácido 3-amino-3-(4'-nitrofenil)propiónico sob a forma de um pó branco: RMN ¹H (D₂O/NaOD/TSP) δ 8,15 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,7 Hz, 2H); 4,38 (t, J=7,3 Hz, 1H); 2,72-2,52 (m, 2H). RMN ¹³C (D₂O/NaOD/TSP) δ 182,2; 155,3; 149,3; 130,1; 126,6; 55,6; 49,5.

A uma suspensão de 4-cianofenil isocianato (2,74 g, 19,0 mmol) em 30 ml de água. A suspensão reaccional tornou-se homogénea após completada a adição. A mistura reaccional foi agitada durante 6 horas, então parcialmente concentrada para remoção do CH₃CN. Uma pequena quantidade do sólido que se for-

68
Wifama

- mou foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado até à obtenção de um óleo fino e posteriormente diluído com 50 ml de EtOH. A pasta resultante foi filtrada e o sólido lavado com EtOH. O sólido foi seco a vácuo, para se obterem 2,98 g (42 %) da ureia sob a forma de pó branco-sujo: RMN ^1H ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$) δ 8,04 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 5,17 (t, $J=6,9$ Hz, 1H); 2,85-2,65 (m, 2H). RMN ^{13}C ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$) δ 181,2; 158,6; 153,4; 149,3; 146,3; 146,2; 136,2; 129,9; 126,7; 122,9; 121,4; 106,4; 54,7; 46,6. IV (KBr) cm^{-1} 3320; 2227; 1700; 1600; 1580; 1540; 1520; 1400; 1350; 1320; 1236; 1180. Análises Calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ (1,13 H_2O): C-51,45; H-3,88; N-14,22. Resultados Experimentais: C-51,32; H-3,68; N-13,98.

EXEMPLO 39

Preparação de

(S)-N-(4-cianofenil)-N'-[3-(ácido 3-(3-piridilo)propiónico)]7-ureia

A uma solução agitada de 3-piridinocarboxaldeído (21,4 g, 0,20 mmol) em benzeno (250 ml) adicionou-se (S)-1-fenil-etilamina (24,2 g, 020 mmol). A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 2 horas, com um funil Dean-Stark. Permitiu-se o arrefecimento da mistura reaccional até atingir a temperatura ambiente e esta foi concentrada. A purificação do resíduo por destilação originou 40,8 g (97 %) de N-[7(S)-1-fenil-etil]7piridina-3-carboxaldimina (1): pe. $123^\circ\text{C}/0,25$ Torr: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,59 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 4,55 (q, $J=6,6$ Hz, 1H); 7,21-7,46 (m, 6H); 8,14 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,62 (d, $J=3,4$

69
Wifama

Hz, 1H); 8,7 (s, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ
156,3; 151,3; 150,2; 144,6; 134,5; 131,7; 125,4; 126,9;
126,4; 123,4; 69,9; 24,7.

Uma suspensão agitada de 32,7 g (5 equivalentes) de pó de zinco activado em 300 ml de THF foi aquecida a refluxo sob N_2 . Várias porções de 0,1 ml de bromoacetato de metilo foram adicionadas com agitação vigorosa, para iniciar a reacção. Quando a mistura reaccional adquiriu uma coloração verde, adicionaram-se 21,0 g (0,100 mmol) de N-[(S)-1-fenil-etil]-7-piridina-3-carboxaldimina em 100 ml de THF. Seguidamente, adicionaram-se 37,9 ml (4 eq.) de bromoacetato de metilo, cuidadosamente, durante 45 minutos, à mistura em refluxo. A mistura foi submetida a refluxo por um período adicional de 10 minutos, arrefecida para a temperatura ambiente diluída com 500 ml de THF, e a mistura reaccional foi temperada com 150 ml de K_2CO_3 . Uma agitação rápida durante 45 minutos originou uma suspensão. A camada de THF foi decantada e o resíduo foi lavado com THF. As camadas de THF combinadas foram concentradas e o óleo bruto resultante dissolvido em acetato de etilo. A mistura reaccional foi seguidamente lavada com água e uma solução salina, seca (MgSO_4) e concentrada para se obterem 23,2 g (92 %) de uma mistura dos diastómeros (1 : 1) da β -lactama (4S) e (4R)-[(S)-N-fenil-etil]-7-3-amino-3-(3-piridil)propionato e β -(fenil-etilamina)-(3-piridil)metilpropionato.

O produto obtido a partir da reacção anterior foi dissolvido em 200 ml de HCl 6N. A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 15 minutos e arrefeceu-se até atingir a temperatura ambiente, foi parcialmente concentrada e o pH ajustado a 4-5 com resina básica. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol, seco sobre MgSO_4 , filtrado e concentrado, para se obter um óleo que compreendia uma mistura dos diastéromeros, ácido N-(S)-

70
Wifama

-fenil-etil-3-(R,S)-amino-3-(3-piridil)propiónico. Ao resíduo (24,8 g) obtido a partir da técnica anterior adicionaram-se 19,8 g (0,24 mmol) de álcool benzílico em 200 ml de cloreto de metileno e 1,0 g de DMAP. A mistura reaccional foi arrefecida para 0°C e adicionaram-se 37,7 g (0,18 mol) de DCC em 100 ml de cloreto de metileno. Permitiu-se o aquecimento da mistura até à temperatura ambiente e esta foi agitada durante um período adicional de 12 horas. A mistura reaccional foi então filtrada para remoção do DCU e lavada com água, solução salina e seca com MgSO₄. Após cromatografia em sílica (eluição com hexano/acetato de etilo 1 : 1), foram isoladas 3,91 g (12 %) de benzil N-(S)-feni-etil-3-(S)-amino-3-(3-piridil)propionato a partir da mistura de diasterómeros sob a forma de um óleo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ

1,25 (d, J=6,7 Hz, 3H); 2,20 (bs, 1H); 2,65 (ddd, J=5,4, 9,0, 5,1 Hz, 2H); 3,40 (q, J=6,7 Hz, 1H); 3,80 (dd, J=5,1 Hz, 1H); 5,10 (dd, J=27,0, 12,2 Hz, 2H); 7,10 (d, J=6,4 Hz, 2H); 7,23-7,47 (m, 9H); 7,56 (d, J=7,8 Hz, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,52 (d, J=4,8 Hz, 1H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ
170,9; 149,2; 149,0; 144,5; 137,7; 135,5; 134,7; 128,5; 125,3; 127,0; 126,5; 123,5; 66,4; 55,0; 54,2; 42,9; 24,9.

A uma suspensão agitada de 3,0 g do mesmo éster amino e um peso igual de Pd/C 10 % em metanol seco (50 ml); foi adicionado formato de amónio anidrido (5,2 g, 83 mmol), numa só vez, sob azoto. A mistura reaccional resultante foi agitada sob refluxo durante 6 horas e, em seguida, procedeu-se à remoção do catalisador através de celite. A mistura reaccional foi concentrada e submetida a refluxo em metanol (30 ml), enquanto se adicionava lentamente 30 ml de acetato de etilo durante 15 minutos. Permitiu-se o arrefecimento da pasta até atingir a temperatura ambiente, e procedeu-se à filtração para se obter 457 mg do β-aminoácido, ácido (S)-3-amino-3-(3-piridil)propiónico. O resíduo obtido a partir do filtrado foi re-submetido às condições anteriores, para se obterem outros 210 mg do

BAD ORIGINAL

71
Wifama

— β -aminoácido, ácido (S)-3-amino-3-(3-piridil)propiónico. O rendimento total foi de 667 mg (48 %) do aminoácido. RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ
2,98 (dq, $J=18,2, 6,9$ Hz); 4,73 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J=17,5, 5,0$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 8,55 (d, $J=20$ Hz, 1H); 8,59 (s, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ
176,6; 149,5; 147,7; 136,3; 132,6; 124,9; 50,5; 40,0.

A uma solução de hidróxido de sódio (120 mg, 3 mmol) e 498 mg (3,4 mmol) do ácido (S)-3-amino-3-(3-piridil)propiónico em metanol (45 ml) foi rapidamente adicionada solução de p-cianofenil isocianato em acetato de metilo (65 ml). A temperatura reaccional era de $2-5^\circ\text{C}$ após a adição, foi então durante 15 minutos e concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 ml) e acetato de etilo (5 ml) e submetido a refluxo, até que a solução se tornasse turva (2 a 5 mn). A esta mistura adicionou-se acetato de etilo (45 ml) lentamente, e terminou o período de aquecimento a meio da adição. Permitiu-se o arrefecimento lento para 45°C , sendo ao mesmo tempo o sólido removido por filtração. O sólido foi lavado com acetato de etilo ($2 \times 2,5$ ml) e seco para se obterem 900 mg (90 %) do produto sob a forma de um sólido branco:

$[\alpha]_D^{25} = 59,5^\circ$ (c 5,12, H_2O). RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ
2,69 (dd, $J=7,2, 1,8$ Hz, 2H); 5,09 (t, $J=6,4$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,39 (dd, $J=7,9, 4,9$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,81 (dt, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H); 8,36 (dd, $J=4,9, 1,2$ Hz, 1H); 8,49 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, D_2O) δ
178,5; 156,0; 147,6; 146,8; 143,3; 138,6; 135,2; 133,4; 124,3; 120,1; 118,8; 113,8; 50,2; 43,8. Análises Calculadas para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{NaO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (343,10) δ
C-56,01; H-4,17; N-16,03. Resultados Experimentais: C-56,10; H-4,08; N-16,14.

BAD ORIGINAL

72
Wilf...

EXEMPLO 40

Conversão de

(S)-N-(4-cianofenil)-N'-/3-(ácido 3-(3-piridilo)propiónico)7-
ureia no sal de sódio do ácido

(S)-N-(4-carbamoilfenil)-N'-/3-(3-piridil)propiónico7ureia

Adicionou-se peróxido de hidrogénio (30 %, 0,3 ml, 2,64 mmol) a uma solução agitada de

(S)-N-(4-cianofenil)-N'-/3-(ácido 3-(3-piridilo)propiónico)7-ureia (0,250 g, 0,753 mmol) em etanol (1 ml), água (1 ml) e hidróxido de sódio (6 N, 0,2 ml, 1,20 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante 25 minutos à temperatura ambiente, até que o conteúdo do balão se tornasse límpido e a libertação de gás (oxigénio) terminasse. Adicionou-se bissulfito de sódio (0,2 g) à mistura reaccional para eliminar o excesso de peróxido de hidrogénio. A mistura reaccional foi concentrada a vácuo à temperatura ambiente e seguidamente cromatografada (Coluna de HPLC PRP-1, acetonitrilo 2 % em água como eluente). As fracções puras foram combinadas e liofilizadas, para se obterem 0,20 g (76 %) do produto desejado sob a forma de um pó branco cristalino. RMN ¹H (D₂O) δ 2,72 (d, 2H, J=7,0 Hz); 5,53 (t, 1H, J=7,0 Hz); 7,37 e 7,73 (quarteto AB, 4H, J=7,1 Hz); 7,42-7,48 (m, 1H); 7,88 (d, 1H, J=7,7 Hz); 8,43 (m, 1H); 8,53 (m, 1H).

73
Wifama

EXEMPLO 41

Preparação do

(S)-N-(4-cianofenil)-N'-[3-(ácido fenilpropiónico)]ureia

Separou-se o hidrocloreto do ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico a partir do hidrocloreto do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico comercialmente disponível (Aldrich) pelo método de Fisher Scheibler, and Groh tal como é descrito no "Chem. Ber.", vol. 43, pgs. 2020-3-(1910). O composto, 1,08 g, apresentava um único pico por HPLC (quiral); $[\alpha]_D^{20} + 2,36$, 3,0 % em metanol; lit $[\alpha]_D^{24} + 3,30$, 2,95 % em metanol. Análises Calculadas para $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl(H_2O)_0,11$: C-53,08; H-6,05; N-6,88. Resultados Experimentais: C-53,06; H-6,04; N-6,82.

A uma suspensão agitada do hidrocloreto do ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico (1,00 g, 6,05 mmol) e 4-cianofenil isocianato (1,0 g, 6,9 mmol) em 50 ml de acetonitrilo adicionou-se 13 mmol de NaOH 1N. A solução límpida que se formou imediatamente foi agitada durante a noite antes da remoção dos solventes a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido 100 ml de água e lavada com acetato de etilo (2 x 50 ml): A camada aquosa foi acidificada para pH 2 com HCl concentrado para produzir um sólido viscoso. A goma obtida após secagem numa estufa a vácuo 1,20 g (64 %) do produto desejado sob a forma de um sólido branco granular. O produto apresentou um pico por HPLC usando uma coluna Daicel Chiral pak WH: IV (KBr) cm^{-1} 3360; 2220; 1710; 1670; 1590; 1540; 1410; 1320; 1240; 1180; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,2 (s, 1H); 7,7 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,6 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,3 (m, 5H); 7,1 (d, 1H, J=8,7 Hz); 5,2 (q, 1H); 2,8 (m, 2H); $[\alpha]_D^{21} - 3,45^\circ C$, 5,0 % em metanol. Análise Calculada para $C_{17}H_{15}N_3O_3 \cdot (H_2O)_0,5$: C-54,29; H-5,05; N-13,23. Resultados Experimentais: C-54,28; H-5,08; N-12,96.

74
Wifama

EXEMPLO 42

Preparação do sal de sódio

N- $\overline{5}$ -(2-cianopiridil) $\overline{7}$ -N'- $\overline{3}$ -(3-ácido(3-piridil)propiónico) $\overline{7}$ -
ureia

Uma solução 2-ciano-5-piridilcarbonilazida (4,05 g, 23,3 mmol) em 100 ml de tolueno seco foi aquecida a 80°C, durante 3 horas. A esta solução arrefecida, adicionaram-se 4,23 g (22,4 mmol) do sal de sódio do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico e a pasta foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O dissolvente foi removido e o resíduo cromatografado, usando-se uma fase móvel em água numa coluna preparadora PRP-1. As fracções desejadas foram combinadas e liofilizadas para originarem 1,4 (18 %) de um pó branco macio: IV (KBr) cm^{-1} 3400; 2230; 1700; 1580; 1560; 1400; 1240; RMN ^1H (D_2O) δ 8,5 (m, 3H); 7,9 (m, 2H); 7,7 (d, 1H, J=8,7 Hz); 7,45 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 2,8 (m, 2H). RMN ^{13}C (D_2O) δ 181,2; 158,5; 150,5; 149,6; 143,9; 142,6; 141,2; 138,0; 132,8; 128,6; 127,1; 127,0; 120,4; 53,1; 46,5.

EXEMPLO 43

Preparação da

N- $\overline{5}$ -(2-cianopiridil) $\overline{7}$ -N'- $\overline{3}$ -ácido(3-fenilpropiónico) $\overline{7}$ ureia

A uma solução do ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (2,00 g, 12,0 mmol) em 24 ml de NaOH 0,5N adicionou-se uma solução de 2-ciano-5-piridil isocianato (2,3 g, 13,9 mmol) em 20 ml de acetonitrilo:acetona. A mistura reaccional foi agitada durante a noite e então os dissolventes foram removidos a pressão reduzida, num RotoVac. O resíduo foi dissolvido em 150 ml de

75
Wifama

partes iguais de água e diclorometano. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 ml) e acidificado para um pH de 2 a 3 com HCl diluído. O precipitado viscoso foi agitado durante a noite e o produto desejado foi isolado por filtração, para se obterem 1,4 g (37 %) de um pó branco: p.f. 103-107°C: IV (KBr) cm^{-1} 3350; 2233; 1700; 1630; 1540; 1235. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,4 (s, 1H); 8,6 (m, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 6H); 5,2 (q, 1H); 2,8 (m, 2H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172,3; 154,3; 143,5; 142,3; 142,0; 131,2; 130,1; 128,9; 127,9; 125,4; 119,6; 53,2; 51,8.

EXEMPLO 44

Preparação de

N-(6-indazolil)-N'-/3-ácido(3-fenilpropiónico)7ureia

A uma solução agitada de 1,1'-carbonildi-imidazole (1,82 g, 11,2 mmol) e imidazole (1,14 g, 16,8 mmol) em 30 ml de THF à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de metil 3-fenilpropionato (2,0 g, 11,2 mmol) em 10 ml de THF durante 20 mn. Posteriormente uma suspensão de 6-amino-indazole (1,49 g, 11,2 mmol) em 20 ml de THF foi rapidamente adicionada. 1 hora depois, a mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura reaccional foi então concentrada. O resíduo foi purificado por Cromatografia Luminosa (Sílica Gel, metanol/diclorometano 4/96) para se obter uma amostra ligeiramente impura de N-(6-indazolil)-N'-/3-(metil 3-(metil 3-fenilpropionato)7ureia. Esta amostra foi purificada por cromatografia luminosa (sílica gel, acetato de etilo/diclorometano 16/84) para se obter 0,86 g (23 %) do éster desejado, o qual



foi usado na reacção seguinte.

A uma solução agitada de N-(6-indazolil)-N'-[3-metil 3-fenilpropionato]ureia (0,800 g, 2,36 mmol) em 8 ml de metanol adicionou-se 2,36 ml de NaOH(aq) 1N. Passadas 71 horas, a solução reaccional foi parcialmente concentrada para remoção do metanol e diluída para um volume de 25 ml com água. A pasta resultante foi lavada com acetato de etilo (2 x 25 ml ea). A camada aquosa foi parcialmente concentrada para remoção dos vestígios de acetato de etilo e posteriormente acidificada com 3,0 ml de HCl 1N seguida da adição de 0,5 g de NaOH. Formou-se uma goma, que se solidificou durante a agitação. A pasta foi filtrada e o sólido seco, para se obterem 0,56 g (73%) de ureia: RMN ¹H (DMSO-d₆)_δ 12,35 (br s, 1H); 8,68 (d, 1H, J=8,9 Hz); 2,38 (dd, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆)_δ 172,1; 151,9; 150,4; 142,4; 141,1; 137,7; 128,3; 121,5; 116,6; 113,4; 95,3; 50,4.

EXEMPLO 45

Sal de sódio do

N-[5-(2-carbamoilpiridil)]-N'-[3-(3-ácido 3-(piridil)propiónico)]ureia

A uma solução agitada do sal de sódio da N-[5-(2-cianopiridil)]-N'-[3-(3-ácido(3-piridil)propiónico)]ureia (108 mg, 0,32 mmol) em 3 ml de etanol/água 1 : 1 adicionou-se 0,1 ml de NaOH 6N (0,6 mmol) e 0,15 ml de peróxido de hidrogénio a 30%. A reacção foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente, adicionando-se nesse período de tempo 0,3 g de bisulfito de sódio para temperar a reacção. Os dissolventes fo-

77
Vifanna

ram removidos a pressão reduzida e os resíduos cromatografados numa Coluna Cromatográfica Preparativa PRP-1. As fracções desejadas foram combinadas e liofilizadas para se obter 30 mg da ureia desejada sob a forma de um sólido branco: IV (KBr) cm^{-1} 3400; 1680; 1580; 1550; 1400; 1240; RMN ^1H (D_2O) δ 8,4 (s, 1H); 8,3 (s, 2H); 7,8-7,6 (m, 3H); 7,3 (m, 1H); 5,6 (t, 1H, $J=7,3$ Hz); 2,6 (d, 2H, $J=7,3$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 180,2; 173,0; 159,8; 151,3; 150,5; 145,9; 143,2; 142,7; 142,3; 139,0; 130,2; 128,1; 127,1; 54,0; 47,6.

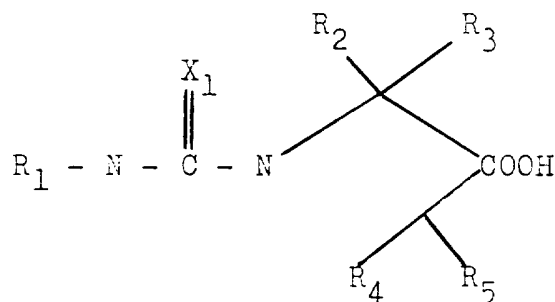
EXEMPLO 46

Sal de sódio

N-[5-(2-carbamoilpiridil)]7-N'-[3-(3-ácido 3-fenilpropiónico)]7-ureia

A uma suspensão agitada de N-[5-(2-cianopiridil)]7-N'-[metil 3-(3-fenilpropionato)]7ureia (108,0 mg, 0,33 mmol) em 3 ml de etanol/água 1 : 1 adicionou-se 0,15 ml de NaOH 6N (0,90 mmol) e 0,15 mmol de peróxido de hidrogénio 30 %. A reacção foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente, adicionando-se nesse período de tempo 0,3 g de bissulfito de sódio para temperar a reacção. Os dissolventes foram removidos a pressão reduzida e os resíduos cromatografados numa Coluna Cromatográfica Preparativa PRP-1. As fracções desejadas foram combinadas e liofilizadas para se obter 90 mg (78 %) da ureia desejada sob a forma de um sólido branco macio: IV (KBr) cm^{-1} 3320; 1680; 1580; 1550; 1410; 1240; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,1 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7,9 (s, 1H); 7,8 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7,4-7,1 (m, 6H); 5,1 (m, 1H); 2,4 (m, 2H). RMN 13 (DMSO-d_6) δ

175,5; 166,4; 155,2; 146,1; 141,7; 141,1; 137,9; 128,0;
126,1; 123,6; 122,1; 52,24; 46,0.



	R ₁	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Ex. 1	4-etoxicarbonilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 2	4-acetilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 3	4-bromofenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 4	4-cianofenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 5	4-ciano	O	3-piridil	H	H	H
Ex. 6	4-nitrofenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 7	4-carbamoilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 8	4-sulfamilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 9	4-carbometoxifenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 10	4-carboetoxifenil	O	3-piridil	H	H	H
Ex. 11	4-carbamoilfenil	O	3-piridil	H	H	H
Ex. 12	4-carboxifenil	O	3-piridil	H	H	H
Ex. 13	4-iodofenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 14	4-clorofenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 15	3-clorofenil	O	3-fenil	H	H	H

79
Wifan

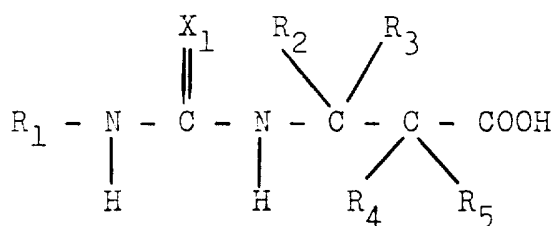
Ex. 16	4-metilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 17	4-trifluorfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 18	4-cianofenil	O	4-metoksi- fenil	H	H	H
Ex. 19	4-ciano-fenil	O	2-naftil	H	H	H
Ex. 20	4-cianofenil	O	3,4-dimeto- xifenil	H	H	H
Ex. 21	4-cianofenil	O	3,4-metileno- dioxifenil	H	H	H
Ex. 22	4-cianofenil	O	1-ciclo- -octil	H	H	H
Ex. 23	4-cianofenil	S	3-fenil	H	H	H
Ex. 24	4-cianofenil	O	3-quino- lilo	H	H	H
Ex. 25	4-metoxicarbonilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 26	4-cianofenil	O	3-ciclo- hexiletal	H	H	H
Ex. 27	4-cianofenil	O	3-nitro- fenil	H	H	H
Ex. 28	4-cianofenil	O	4-piridil	H	H	H
Ex. 29	4-carboxifenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 30	fenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 31	4-formilfenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 32	4-hidroxifenil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 33	4-cianofenil	O	3'-hidroxi- -4'-metoksi- fenil	H	H	H
Ex. 34	4-cianofenil	O	hexil	H	H	H
Ex. 35	4-formilfenil	O	3-piridil	H	H	H

80
Wifama

Ex. 36	4-cianofenil	O	Benzil	H	H	H
Ex. 37	4-cianofenil	O	fenietil	H	H	H
Ex. 38	4-cianofenil	O	4-nitro- fenil	H	H	H
Ex. 39	4-cianofenil	O	(S)-3-pi- ridil	H	H	H
Ex. 40	4-carbamoil	O	(S)-3-pi- ridil	H	H	H
Ex. 41	4-cianofenil	O	(S)-3-fe- nil	H	H	H
Ex. 42	5-(2-cianopiridil)	O	3-piridil	H	H	H
Ex. 43	5-(2-cianopiridil)	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 44	6-indazolil	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 45	5-(2-carbamoilpiridil)	O	3-fenil	H	H	H
Ex. 46	5-(2-carbamoilpiri- dil)	O	3-fenil	H	H	H

REIVINDICAÇÕES

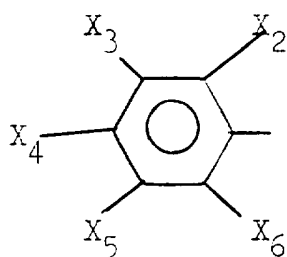
1ª. - Processo para a preparação de aril-ureias e aril-tio-ureias com elevada potência edulcorante de fórmula



na qual

X_1 é O ou S;

R_1 é um grupo cíclico eventualmente substituído, um grupo hetero cíclico eventualmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos eventualmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, correspondendo o referido fenilo à fórmula



em que

X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto que consiste em
H,

Wifama CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 ,alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_4$, CH=NOCH_3 , CH=NOH , CHO , CH_2OCH_3 , CH_2OH , CN , COCF_3 , CO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, CONH_2 , CONH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, CON (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂ COO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, COOH , NH_2 , NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, N (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂, NHCHO , Cl , com a condição de que X_3 e X_5 não
podem ser ambos Cl , Br , I , F , NHCOCH_3 , NHCONH_2 ,

Wifama

NHSO_2CH_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-COOH}$,

NO_2

O alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, com a condição de que

X_4 não pode ser OCH_2CH_3 ,

OCOCH_3 ,

OH ,

S alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2 alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2NH_2 ,

SO_2NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2N (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$) $_2$,

SO_2H ,

e em que os substituintes em dois quaisquer dos grupos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ou X_6 formam um anel fundido; e

R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consiste em

H,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído,

alquilo em $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico opcionalmente substituído, grupos cíclicos opcionalmente substituídos,

grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos,

grupos bicíclicos opcionalmente substi-

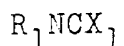
Vifama

tuídos incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou fenilo eventualmente substituído, e dos seus enantiómeros,

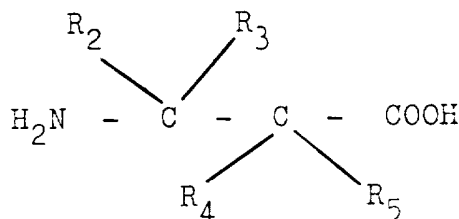
e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 ou CN , pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e, se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H,

caracterizado pelo facto de compreender

a) fazer-se reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula

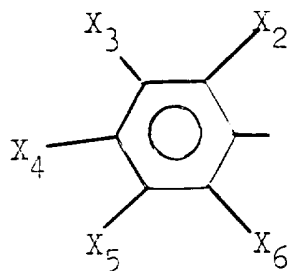


nas quais

X_1 é O ou S;

R_1 é um grupo cíclico eventualmente substituído, um grupo heterocíclico eventualmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos eventualmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, correspondendo o referido fenilo à fórmula

Wifama



em que

X_2 , X_3 , X_4 , X_5 e X_6 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto que consiste em

H,

CF_3

CF_2CF_3 ,

CH_2CF_3 ,

alquilo em C_1-C_4 ,

$CH=NOCH_3$,

Cl, com a condição de que X_3 e X_5 não podem ser ambos Cl,

Br,

I,

F,

CHO,

CH_2OCH_3 ,

CH_2OH ,

CN,

$COCF_3$,

CO alquilo em C_1-C_3 ,

$CONH_2$,

Wifama

CONH alquilo em C_1-C_3 ,

CON (alquilo em C_1-C_3)₂,

COO alquilo em C_1-C_3 ,

NH alquilo em C_1-C_3 ,

N (alquilo em C_1-C_3)₂,

NHCHO,

NHCOCH₃,

NHSO₂CH₃,

alquilo em C_1-C_3 -COOH,

NO₂,

O alquilo em C_1-C_3 , com a condição de que
X₄ não pode ser OCH₂CH₃,

OCOCH₃,

S alquilo em C_1-C_3 ,

SO alquilo em C_1-C_3 ,

SO₂ alquilo em C_1-C_3 ,

SO₂NH₂,

SO₂ NH alquilo em C_1-C_3 ,

SO₂N (alquilo em C_1-C_3)₂,

SO₂H,

e em que os substituintes em dois quaisquer dos grupos X₂, X₃, X₄, X₅ ou X₆ formam um anel fundido; e

R₂, R₃, R₄ e R₅ são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consiste em

H, alquilo em C_1-C_{10} de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído,
alquilo em C_3-C_{10} cíclico opcionalmente subs-

tituído, grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos,

grupos bicíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou fenilo eventualmente substituído,

e os seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 ou CN , pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e, se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H; e

b) recuperar-se o derivado de ureia formado na fase a) acima referida.

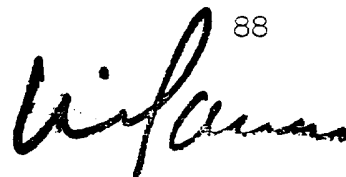
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a fase a) na presença duma base.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a fase a) na presença de um dissolvente.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o referido dissolvente ser acetónitrilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o mencionado dissolvente ser uma mistura de acetónitrilo e água.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 ser escolhido do conjunto que consiste em



- fenilo opcionalmente substituído, piridilo opcionalmente substituído, pirimidilo opcionalmente substituído, 2-indanilo ou 6-indazolilo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de R_1 ser fenilo opcionalmente substituído e X_4 .

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo piridilo opcionalmente substituído.

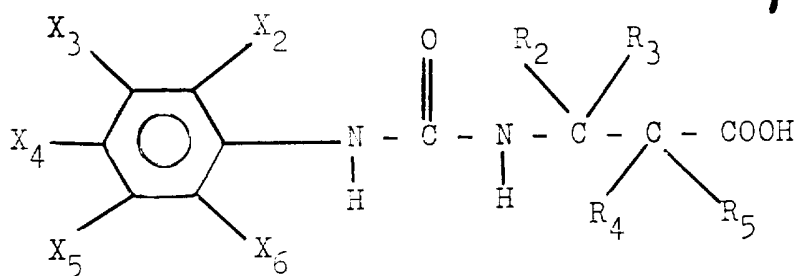
9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo pirimidinilo opcionalmente substituído.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_2 ser escolhido do grupo que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, quinolilo ou isoquinolilo.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X_1 ser um átomo de O.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula

Wifama



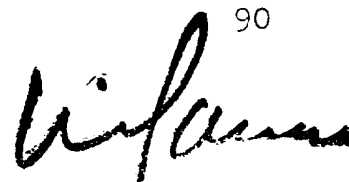
13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de X_2 , X_3 , X_5 e X_6 serem H e X_4 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em Cn, NO_2 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, CO_2CH_3 , CONH_2 , Cl, Br, F, I, HCO, CH_3CO , SO_2NH_2 e CH_3SO_2 .

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de R_3 , R_4 e R_5 serem H e R_2 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, naftilo, quinolilo e $(\text{CH}_2)_{1-6}$ -cicloalquilo em $\text{C}_3\text{-C}_8$.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo facto de X_4 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em Cn, NO_2 , CONH_2 , CHO, CO_2CH_3 e $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de R_2 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo e fenilo.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de X_2 , X_3 , X_5 e X_6 serem H; X_4 ser escolhido



do conjunto de substituintes que consiste em CN, NO₂, CONH₂, HCO, CO₂C₂H₅, Cl, Br, F, I, CH₃CO, CH₃SO₂ e SO₂NH₂; R₃, R₄ e R₅ serem H; e R₂ ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, naftilo, quinolilo e (CH₂)₁₋₅-cicloalquilo em C₃-C₈.

18^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser CN e R₂ ser 3-piridilo.

19^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser CN e R₂ ser fenilo.

20^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser CN e R₂ ser 4-piridilo.

21^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser NO₂ e R₂ ser fenilo.

22^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser CO₂C₂H₅ e R₂ ser fenilo.

23^a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X₄ ser CN e R₂ ser CH₂-ciclo-hexilo.

24^a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de R₃, R₄ e R₅ serem H e R₂ ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, naftilo, quinolilo e (CH₂)₁₋₆-cicloalquilo em C₃-C₈.



- 25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de R_3 , R_4 e R_5 serem H e R_2 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, naftilo, quinolilo e $(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo em C_3-C_8 .
- 26ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser $CONH_2$ e R_2 ser 3-piridilo.
- 27ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser CHO e R_2 ser 3-piridilo.
- 28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser $CONH_2$ e R_2 ser fenilo.
- 29ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser CHO e R_2 ser fenilo.
- 30ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser $CONH_2$ e R_2 ser 4-piridilo.
- 31ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de X_4 ser CHO_2 e R_2 ser 4-piridilo.
- 32ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de R_1 ser 5-(2-cianopiridilo) e R_2 ser 3-piridilo.
- 33ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracteri-



zado pelo facto de R_1 ser 5-(2-cianopiridilo) e R_2 ser fenilo.

34 . - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um sal fisiologicamente aceitável do mencionado composto escolhido de entre os sais de cloridrato, fosfato, citrato, sulfato, bisulfato, sódio, potássio, amónio, cálcio, malato, tosilato, benzoato e magnésio.

35ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo fenilo opcionalmente substituído, piridilo opcionalmente substituído ou pirimidilo opcionalmente substituído.

36ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo fenilo opcionalmente substituído em que X_2 , X_3 , X_5 e X_6 são H e X_4 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em CN, NO_2 , $CO_2C_2H_5$, CO_2CH_3 , $CONH_2$, Cl, Br, F, I, HCO, CH_3CO , SO_2NH_2 e CH_3SO_2 e X_1 ser um átomo de O.

37ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_3 , R_4 e R_5 serem H e R_2 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, naftilo, quinolilo e $(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo em C_3-C_6 .

38ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X_4 ser escolhido do conjunto de substituintes que consiste em CN, NO_2 , $CONH_2$, CHO, CO_2CH_3 e $CO_2C_2H_5$.

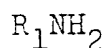
Wifama

39ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_2 ser escolhido do conjunto formado por 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo e fenilo.

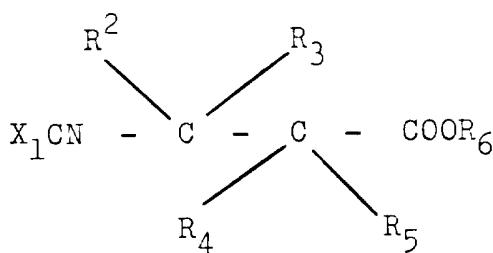
40ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo piridilo opcionalmente substituído.

41ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 ser um grupo pirimidinilo opcionalmente substituído.

42ª. - Processo para a preparação de compostos com propriedades edulcorantes de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



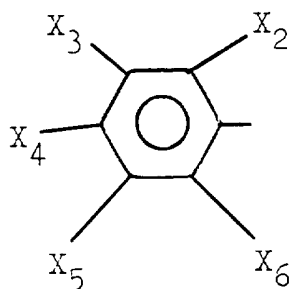
nas quais

X_1 é O ou S;

R_1 é um grupo cíclico opcionalmente substituído, um grupo

Wifama

heterocíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, correspondendo o referido fenilo à fórmula



em que

X₂, X₃, X₄, X₅ e X₆ são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto que consiste em

H,

CF₃,

CF₂CF₃,

CH₂CF₃,

alquilo em C₁-C₄,

CH=NOCH₃,

Cl, com a condição de que X₃ e X₅ não podem ser ambos Cl,

F,

CH=NOH,

CHO,

CH₂OCH₃,

CH₂OH,

Wifama

CN,

COCF₃,CO alquilo em C₁-C₃,CONH₂,CONH alquilo em C₁-C₃,CON (alquilo em C₂-C₃)₂,COO alquilo em C₁-C₃,

COOH,

NH₂,NH alquilo em C₁-C₃,N(alquilo em C₁-C₃)₂,

NHCHO,

NHCOCH,

NHCOCH₃,NHCONH₂,NHSO₂CH₃,alquilo em C₁-C₃-CCOH,NO₂,

O alquilo em C₁-C₃, com a condição de que
X₄ não pode ser OCH₂CH₃,

OCOCH₃,

OH,

S alquilo em C₁-C₃,SO alquilo em C₁-C₃,SO₂ alquilo em C₁-C₃,SO₂NH₂,

Wifanes
 SO_2NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo em } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$,

SO_3H ,

e em que os substituintes em dois quaisquer dos grupos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ou X_6 formam um anel fundido; e

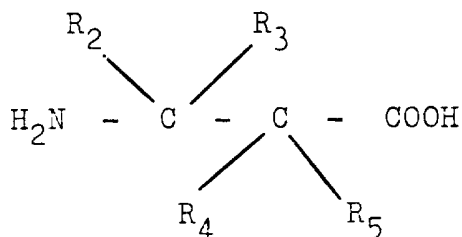
R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consiste em H, alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído, alquilo em $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico opcionalmente substituído, grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, grupos bicíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituído ou fenilo opcionalmente substituído, e os seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 ou CN , pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e, se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos, um dos outros grupos não é H; e R_6 é metilo, etilo, propilo ou butilo;

b) hidrolizar-se o produto assim obtido; e

c) recuperar-se o derivado de ureia pretendido assim isolado ou o seu sal formado na fase a).

43ª. - Processo para a preparação de compostos usados na preparação de compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula

Wifans

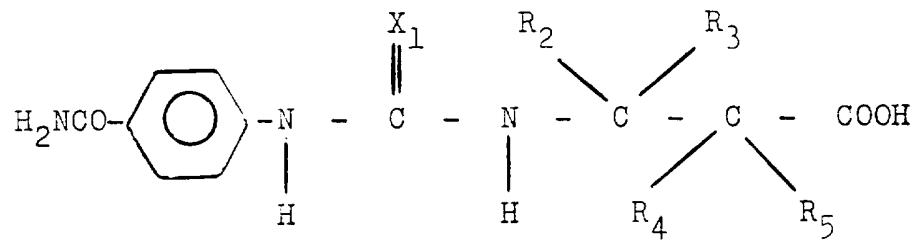


ou um dos seus sais, na qual

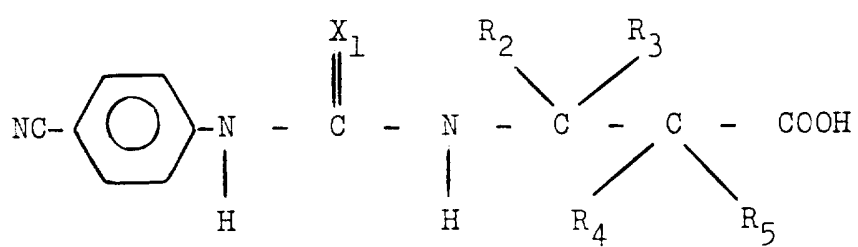
R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consiste em H, alquilo em C_3-C_{10} cíclico opcionalmente substituído, alquilo em C_1-C_{10} de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído, grupos cíclicos opcionalmente substituídos, grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, grupos bicíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou fenilo eventualmente substituído, e os seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 , pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e, se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H.

44^a. - Processo para a preparação de uma primeira ureia ou tio-ureia de fórmula

98
Wifama



e de todos os seus sais a partir de uma segundo ureia ou tio-
-ureia de fórmula



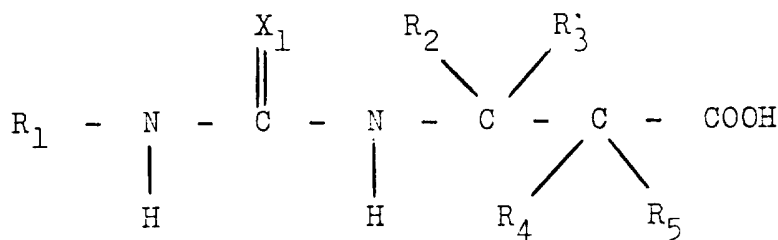
e de todos os seus sais,
nas quais X_1 é O ou S e R_2, R_3, R_4 e R_5 são iguais ou dife-
rentes e são escolhidos do conjunto de substi-
quintes que consiste em H,
alquilo em C_1-C_{10} de cadeia linear ou ramificada
opcionalmente substituído,
alquilo em C_3-C_{10} cíclico opcionalmente substi-
tuído,
grupos cíclicos opcionalmente substituídos,
grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos
incluindo os grupos heteroaromáticos opcional-
mente substituídos,
grupos bicíclicos opcionalmente substituídos
incluindo os grupos cíclicos aromáticos opcio-
nalmente substituídos, ou
fenilo eventualmente substituído,
e dos seus enantiómeros e sais fisiologicamente
aceitáveis,

caracterizado pelo facto de compreender a operação que consis-

Wifama

te em se fazer reagir a segundo ureia ou tio-ureia com peróxido de hidrogénio em meio alcalino para se obter a referida ureia ou tio-ureia.

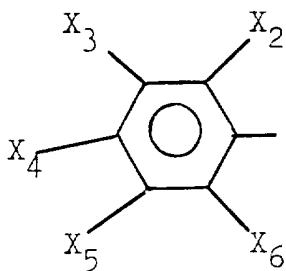
45ª. - Processo para a preparação de um isómero de um primeiro composto de fórmula



e de todos os seus sais,
na qual

X_1 é O ou S;

R_1 é um grupo cíclico opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou um grupo fenilo opcionalmente substituído correspondendo o referido fenilo à fórmula



em que

X_2 , X_3 , X_4 , X_5 e X_6 são iguais ou diferentes e são escolhidos

Wifama

do conjunto que consiste em H,

CF_3 ,

CF_2CF_3 ,

CH_2CF_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_4$,

CH=NOCH_3 ,

Cl, com a condição de que X_3 e X_5
não podem ser ambos Cl,

Br,

I,

F,

CH=NOH ,

CHO,

CH_2OCH_3 ,

CH_2OH ,

CN,

COCF_3 ,

CO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

CONH_2 ,

CONH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

CON (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂,

COO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

COOH,

NH_2 ,

NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

N(alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂,

NHCHO,

NHCOCH₃,

Wifama

NHCONH_2 ,

NHSO_2CH_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-COOH}$,

NO_2 ,

O alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, com a condição de que X_4 não pode ser OCH_2CH_3 ,

OCOCH_3 ,

OH ,

S alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2 alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2NH_2 ,

SO_2NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo em } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$,

SO_3H ,

e em que os substituintes em dois quaisquer dos grupos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ou X_6 formam um anel fundido; e

R_2 e R_3 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto

de substituintes que consiste em

H , alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído,

alquilo em $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico opcionalmente substituído,

grupos cíclicos opcionalmente substituídos, grupos

heterocíclicos opcionalmente substituídos,

grupos bicíclicos opcionalmente substituídos ou fenilo opcionalmente substituído,

e dos seus enantiómeros e sais fisiologicamente acei-

táveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 ou CN ,

pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e,



se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H, caracterizado pelo facto de compreender os passos que consistem em

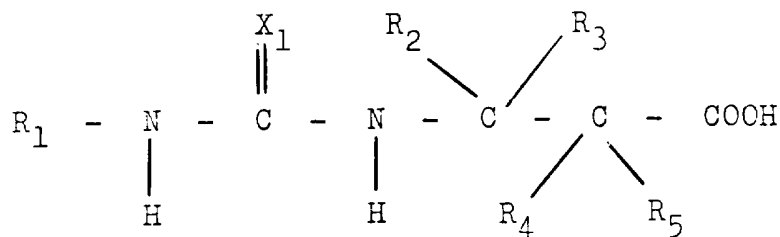
- fazer-se reagir um aldeído com uma amina de maneira a obter-se uma base de Schiff;
- fazer-se reagir a referida base de Schiff com um halogenoacetato de metilo de forma a obter-se uma mistura de isómeros de uma β -lactama;
- hidrolisar-se a mencionada β -lactama de modo a obter-se uma mistura de diastereómeros de um primeiro β -aminoácido;
- esterificar-se o citado primeiro β -aminoácido;
- isolar-se um isómeros do éster da referida mistura de diastereómeros do mencionado β -aminoácido;
- hidrogenolisar-se o citado éster de forma a obter-se um estereo-isómero de um segundo β -aminoácido;
- fazer-se reagir o referido estereo-isómero do segundo aminoácido com um isocianato ou um isotiacianato de maneira a obter-se o mencionado composto pretendido.

46ª. - Processo de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo facto de o referido metal ser zinco.

47ª. - Processo de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo facto de o citado segundo β -aminoácido ser obtido por reacção do referido primeiro β -aminoácido com paládio e carvão.

Wifama

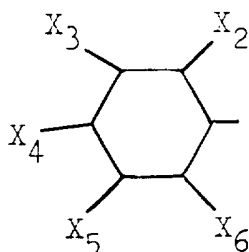
48^a. - Processo para a preparação de um isômero de um primeiro composto de fórmula



na qual

X_1 é O ou S,

R_1 é um grupo cíclico eventualmente substituído, um grupo heterocíclico eventualmente substituído incluindo os grupos heteroaromáticos eventualmente substituídos, um grupo bicíclico opcionalmente substituído incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, correspondendo o referido fenilo à fórmula



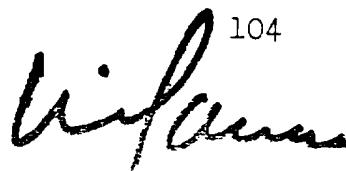
em que

X_2 , X_3 , X_4 , X_5 e X_6 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto que consiste em

H,

CF₃,

CF₂CF₃,



CH_2CF_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_4$,

CH=NOCH_3 ,

CH=NOH ,

Cl, com a condição de que X_3 e X_5 não podem ser ambos Cl,

Br,

I,

F,

CHO,

CH_2OCH_3 ,

CH_2OH ,

CN,

COCF_3 ,

CO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

CCNH_2 ,

CONH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

CON (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂,

COO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

COOH,

NH_2 ,

NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

N(alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂,

NHCHO,

NHCOCH₃,

NHCONH₂,

NHSO_2CH_3 ,

alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-COOH}$,

NO_2 ,

O alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$, com a condição de que X_4 não pode ser OCH_2CH_3 ,

OCOCH_3 ,

OH ,

S alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2 alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2NH_2 ,

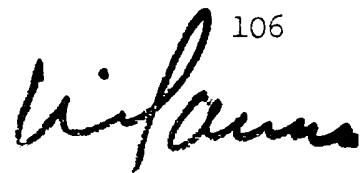
SO_2NH alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$,

SO_2N (alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂,

SO_3H ,

e em que os substituintes em dois quaisquer dos grupos X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ou X_6 formam um anel fundido;

R_2 e R_3 são iguais ou diferentes e são escolhidos do conjunto de substituintes que consiste em H, alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído, alquilo em $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico opcionalmente substituído, grupos cíclicos opcionalmente substituídos, grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos heteroaromáticos opcionalmente substituídos, grupos bicíclicos opcionalmente substituídos incluindo os grupos bicíclicos aromáticos opcionalmente substituídos ou fenilo eventualmente substituído, e dos seus enantiómeros e sais fisiologicamente aceitáveis com a condição de que, se X_4 for NO_2 ou CN , pelo menos, um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 não é H e, se um dos grupos R_2 , R_3 , R_4 e R_5 for CH_3 , pelo menos um dos outros grupos não é H,



- caracterizado pelo facto de compreender os passos que consistem em
 - fazer-se reagir um aldeído com uma amina de maneira a obter-se uma base de Schiff;
 - fazer-se reagir a referida base de Schiff com um halogenoacetato de metilo e um metal de modo a obter-se uma mistura de diastereómeros de uma β -lactama;
 - isolar-se um diastereómero da mencionada β -lactama;
 - hidrolisar-se o citado isómero da referida β -lactama de forma a obter-se um estéreo-isómero de um primeiro β -aminoácido;
 - hidrogenolisar-se o mencionado estéreo-isómero do primeiro β -aminoácido de maneira a obter-se um estéreo-isómero de um segundo β -aminoácido; e
 - fazer-se reagir o citado estéreo-isómero do referido segundo β -aminoácido com um isocianato ou com um isotiocianato de modo a obter o mencionado composto.

49ª. - Processo para a preparação de composições edulcorantes, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade edulcorante efectiva de um composto de acordo com a reivindicação 1, com uma substância veicular fisiologicamente aceitável.

50ª. - Processo de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo facto de a substância veicular ser um agente para aumento de volume.

51ª. - Processo de acordo com a reivindicação 49, caracteri-



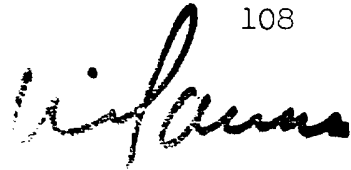
— zado pelo facto de a substância veicular ser escolhida do grupo que consiste em água, dextrose polimérica, amido e amidos modificados, maltodextrinas, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose, maltitol, hidroxipropilcelulose, hemicelulose, celulose microcristalina, outros derivados da celulose, alginato de sódio, pectinas e outras gomas, lactose, maltose, glucose, leucina, glicerol, manitol, sorbitol, bicarbonato de sódio, ácido fosfórico, ácido citrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzóico, ácido sórbico e ácido propiónico e seus sais de sódio, potássio e cálcio e misturas de qualquer deles.

52ª. - Processo para a preparação de composições edulcorantes, caracterizado pelo facto de compreender misturar-se como ingredientes edulcorantes

- a) um primeiro agente edulcorante que é constituído por um composto de acordo com a reivindicação 1, com
- b) um segundo agente edulcorante que não é um composto de acordo com a reivindicação 1.

53ª. - Processo de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de se empregar também um agente veicular para aumento de volume.

54ª. - Processo de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo facto de o segundo agente edulcorante ser escolhido do grupo que consiste em sacarose, xarope de cereais, frutose, aspartame, alitame, neohespiridina, di-hidrocalcone, xarope de cereal com elevado teor de frutose, isomaltulose hidrogenada, agentes adoçantes do tipo do esteviósido, açúcares levógiros, lactitol, neoaçúcar, glicirrizina, xilitol, ace-



— sulfame-K, sal de sódio de sacarina, sal de potássio da sacarina, sal de cálcio da sacarina, ácido ciclâmico e os seus sais de sódio, potássio e cálcio, sucralose, monelina, taumatina e suas misturas.

55ª. - Processo para a preparação de produtos alimentares, doces, caracterizado pelo facto de se misturar com o produto alimentar um ou mais compostos de acordo com a reivindicação 54, como agente edulcorante.

56ª. - Processo de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo facto de se misturar

- a) um produto alimentar; com
- b) um ou mais agentes edulcorantes escolhidos do grupo que consiste nos compostos de acordo com a reivindicação 1.

57ª. - Processo de acordo com as reivindicações 55 ou 56, caracterizado pelo facto de se empregar ainda um agente edulcorante escolhido do grupo que consiste em sacarose, xaropes de cereais, frutose, aspartame, alitame, neohespiridina dihidrocalcione, xarope de cereais com elevado teor de frutose, esteviósido, açúcares levogiros, lactitol, neoaçúcar, glicirizina, xilitol, acesulfame-K, sal de sódio de sacarina, sal de potássio de sacarina, sal de cálcio da sacarina, ácido ciclâmico e os seus sais de sódio, potássio e cálcio, sucralose, monelina, taumatina e as suas misturas.

58ª. - Processo de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo facto de a composição final ter a forma de bebida.

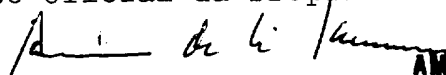


59ª. - Processo de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo facto de a composição final ter a forma dum confeito.

60ª. - Processo para edulcorar produtos comestíveis compreendendo alimentos, bebidas, confeitos, gomas de mascar, produtos farmacêuticos, composições veterinárias e produtos de toilete, cosméticos e de higiene, caracterizado pelo facto de se adicionar aos referidos produtos comestíveis um composto de acordo com a reivindicação 1 como agente edulcorante.

Lisboa, 23 de Agosto de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial de Propriedade Industrial

Rua Castilho, 201, 3.º-E.
1000 LISBOA