

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-69611- -5	FECHA: 2013-06-13 18:19:52
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

Asunto: Radicación: 12-69611- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 10479
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/FI2010/000065				
Fecha de Presentación Internacional	27/10/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°12-069611-00000-0000	Abril 27 de 2012
Reivindicaciones	Radicado N°12-069611-00000-0000	Abril 27 de 2012
Prioridad:	US 61/255,159	Octubre 27 de 2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

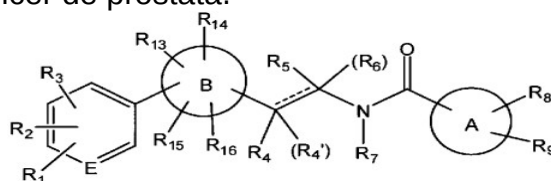
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Las reivindicación 11 del radicado N°12-069611-00000-0000 se acepta para ser estudiada, porque se registra el pago por dicha reivindicación, de acuerdo con el recibo presente en el radicado N°12-069611-00000-0000.

Título de la solicitud: “Compuestos que modulan el receptor de andrógenos”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos inhibidores de receptores de andrógenos (AR) para el tratamiento de diversas enfermedades tales como el cáncer de próstata.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de arilcarboxamida, afines con los receptores de andrógenos (AR) para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor, como el cáncer de próstata.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/416; A61K31/42; A61K31/438; A61K31/44; A61K31/4523; A61K31/497; A61K31/5377; A61P35/00; C07D231/14; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D413/12; C07D417/12.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486, literal d)

El objeto de las reivindicaciones 8 a 11 no es patentable, de acuerdo con el artículo citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 6 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14.

6. De la Solicitud de la Patente

Título

El título de la presente solicitud se considera muy ambiguo, porque al mencionarlos como compuestos moduladores de receptor de andrógenos, se incluyen muchísimos compuestos que no hacen parte del objeto de esta invención. Se solicita modificar el título de tal manera que este describa mas especifica y detalladamente el objeto de la presente invención

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 6 no son concisas, porque en estas se mencionan sustituyentes, los cuales a pesar de ser una restricción a partir de una generalidad, mencionan sustituyentes que se consideran amplios (tales como heterociclo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, tioalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, sulfonilalquilo C₁₋₇, hidroxialquilamino C₁₋₇, hidroxiiiminoalquilo C₁₋₇, entre otros más), así como se mencionan las estructuras de fórmulas I', 1', 2', 3', 4' con amplias opciones de sustitución y también se mencionan sustituyentes no evidentes en la estructura de la fórmula I, los cuales son sustituyentes de los sustituyentes principales de la fórmula I (tales como R₁₇ y R₁₈), de tal manera que a partir de estos sustituyentes anteriormente mencionados, se obtienen muchos compuestos posibles, donde la complejidad de la solicitud aumenta y no es posible establecer un alcance certero de lo que se desea proteger en la invención. Se

solicita realizar una restricción más detallada y específica (heterociclo es piperidina, pirano tiofeno, piridina, indol, quinolina, tiazina; alquilo C₁₋₇ es metil, isopropil, tercbutil, isobutil; así sucesivamente con los demás sustituyentes), de tal manera que a partir de estos sustituyentes se obtengan los compuestos sintetizados, probados y que representan la solución al problema técnico objetivo de esta invención. Es cierto que el inventor está en su total derecho de proteger su invención en la extensión que este lo decida, sin embargo, el artículo 30 de la Decisión 486 establece que las reivindicaciones que protegen una invención deben ser claras, concisas y debidamente soportadas en el capítulo descriptivo. Se sugiere realizar dicha restricción de acuerdo con los ejemplos del capítulo descriptivo y se ilustran en la siguiente tabla:

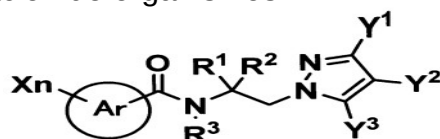
Sustituyente	Soportado en la descripción
A	Pirazol, pirazina, imidazol, indazol, piridina, piran [4,3-c] pirazol, imidazo [1,2-a] pirazina, pirazolo [5,1-b] oxazina, piran [3,4-d] isoxazol, benzoisoxazol, imidazo [4,5-b] piridina, imidazo [1,2-a] pirimidina, tiazol, oxadiazol,
B	Furano, pirazol, Isoxazol,
E	C, N
R ₁ R ₂ R ₃	H, CH ₃ , Cl, CN, F, CF ₃ , NO ₂ ,
R ₄ R ₄ ' R ₅ R ₆	H, CH ₃ ,
R ₈ R ₉	CH ₃ , morfolina, piridina, piperazina, piperidina, hidrox ciclopentil, etoxietil, hidroxipropil, isopropil, hidroxibutan-2-amino, aminometil, acetil, 2-metiltiazol, furano, imidazol, hidroxipropil, tercbutil,
R ₁₃ R ₁₄ R ₁₅ R ₁₆	H, CH ₃ ,

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 27 de octubre de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008062878	"Novel pyrazole derivative, harmful organism control and use of the control agent"	Mayo 29 de 2008
D2	WO2007029035	"Thiophene and thiazole trifluoroethanone derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors"	Marzo 15 de 2007
D3	WO2007056155	"Heterocyclic compounds as tyrosine kinase modulators"	Mayo 18 de 2007
D4	<i>Chem Papers.</i> 1996: 50 (3); 148 – 150*	"Disubstituted ureas of the 5 – R – 2 – Furethylene Type"	1996

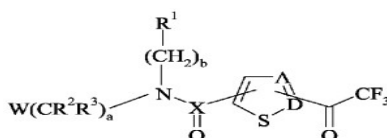
El documento D1¹ divulga compuestos derivados de pirazol como agentes controladores de proliferación de organismos



El documento D2² divulga compuestos derivados de tiazol y tofeno como inhibidores de Histona Diacetilasa (HDAC) como agentes anticancerígenos

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008062878A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080529&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007029035A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070315&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP



El documento D3³ divulga compuestos heterocíclicos inhibidores de Tirosin Kinasa, como agentes anticancerígenos.

El documento D4⁴ divulga la obtención de compuestos derivados de furiletilen urea.

7. Examen de Patentabilidad.

Novedad (Art 16 D 486)

La reivindicación 1 divulga un compuesto de Fórmula (I), caracterizado porque... (Página 178 y 179 del radicado N°12-069611-00000-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1
Compuesto de la Fórmula I	Compuesto de la Fórmula I-6
Donde A es un anillo heterocíclico de 5 – 12 miembros; R⁸ y R⁹ pueden ser H, alquilo C₁₋₇, halógeno, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇.	puede ser: A1, A2, A4, A8, A11, A24, A27
Donde R⁴, R^{4'} y R⁷ son H, R⁵ y R⁶ pueden ser H o alquilo C₁₋₇	
Donde B es un anillo heterocíclico de 5 miembros donde 1 – 3 átomos se pueden seleccionar de N, R¹³ y R¹⁴ son H, alquilo C₁₋₇ o halógeno, R¹⁵ y R¹⁶ son H o alquilo C₁₋₇.	Donde Y¹ e Y³ son H, Cl, CH₃.
Donde E es C para formar un fenilo, R¹ es H o halógeno, R² es H, halgeno, CN, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y R³ es H, alquilo C₁₋₇ o halogeno,	Donde Zq es H, F, Cl, CF₃, OCH₃, CN.

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se han divulgado previamente en D1 (D1: Páginas 66 a 70, párrafos [0117]-[0121]), en donde se muestran compuestos derivados de pirazol, como agentes insecticidas, con las características técnicas descritas en la

³[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007056155A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070518&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP)

CC=WO&NR=2007056155A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070518&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP

⁴http://www.chempap.org/file_access.php?file=503a148.pdf

* Benckova, M. Krutosikova, A. Mastik, S. Disubstituted ureas of the 5 – R – 2 – Furylethylene Type. *Chem Papers*. **1996**: 50 (3); 148 – 150

tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2 a 5 y 7, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características adicionales que le otorguen novedad a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 1 divulga un compuesto de Fórmula (I), caracterizado porque...
(Página 178 y 179 del radicado N°12-069611-00000-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D2
Compuesto de la Fórmula I	<i>N</i>-[2-(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-5-(trifluoroacetyl)thiophene-2-carboxamide 2-phenyl-5-[1-({[5-(trifluoroacetyl)-2-thienyl]carbonyl} amino)ethyl]-1,3-thiazol-3-ium trifluoroacetate
A es un heterociclo de 5 – 12 miembros, R⁸ es H y R⁹ es COR¹⁰ (R¹⁰ es haloalquilo C₁₋₇)	
Donde R⁴, R^{4'}, R⁵ y R⁶ y R⁷ son H,	
Donde B es un anillo heterocíclico de 5 miembros donde 1 – 3 átomos se pueden seleccionar de N ó S, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son H	
Donde E es C para formar un fenilo, R¹, R² y R³ son H	

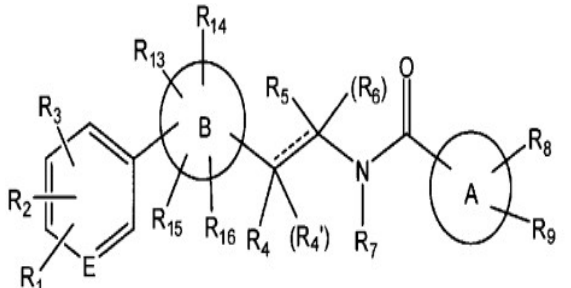
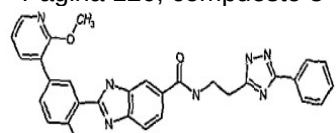
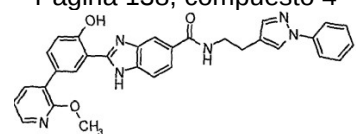
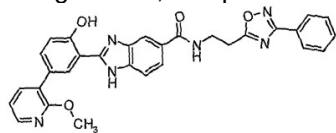
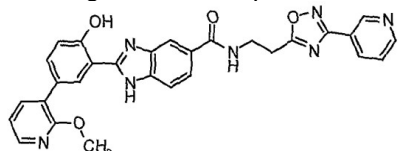
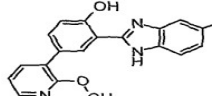
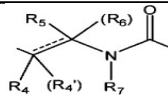
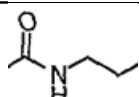
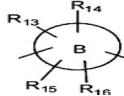
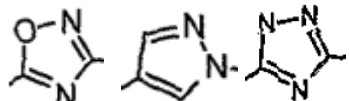
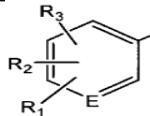
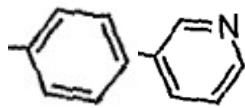
Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se han divulgado previamente en D2 (D2: Página 24, línea 31; página 28, línea 2), en donde se muestran compuestos derivados de 5 – trifluorometil tiofeno – 2 - carboxamida, como inhibidores de Histona Deacetilasa (HDAC) como agentes anticancerígenos, con las características técnicas descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D2, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 4 y 7, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características adicionales que le otorguen novedad a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 1 divulga un compuesto de Fórmula (I), caracterizado porque...

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D3
Compuesto de la Fórmula I 	Página 120, compuesto 8  Página 138, compuesto 4  Página 145, compuesto 4  Página 204, compuesto 2 
A es un heterociclo de 5 – 12 miembros, R⁸ es carbocíclico opcionalmente sustituido. R⁹ es H	
 Donde R⁴, R^{4'}, R⁵ y R⁶ y R⁷ son H,	
 Donde B es un anillo heterocíclico de 5 miembros donde 1 – 3 átomos se pueden seleccionar de N ó O, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son H	
 Donde E es C ó N para formar un fenilo o piridina. R¹, R² y R³ son H	

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se han divulgado previamente en D3 (Página 120, compuesto 8, página 138, compuesto 4, página 145, compuesto 4, página 204, compuesto 2), en donde se divulgan compuestos derivados de N – etil – 2 – [5 – hidroxí – 3 – (2 – metoxipiridin – 3 – il) fenil] bencimidazol – 5 – carboxamida, como inhibidores de Tirosin Kinasa para el tratamiento del cáncer, con las características técnicas descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D3, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2, 3 y 7 dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características adicionales que le otorguen novedad a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 1 divulga un compuesto de Fórmula (I), caracterizado porque...
(Página 178 y 179 del radicado N°12-069611-00000-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D4
Compuesto de la Fórmula I	Compuesto IV Compuesto V
A es un heterociclo de 5 – 12 miembros, R⁸ y R⁹ son H	
Donde R⁴, R^{4'}, R⁵ y R⁶ y R⁷ son H, El doble enlace está presente	$-\text{CH}_B=\text{CH}_A-\text{NH}-\text{CO}-$
Donde B es un anillo heterocíclico de 5 miembros donde 1 – 3 átomos se pueden seleccionar de O, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son H	
Donde E es para formar un fenilo, R¹, y R² pueden ser H o NO₂ y R³ es H	R es 3 – nitrofenil o 4 - nitrofenil

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se han divulgado previamente en D4 (D4: Página 148, esquema I, compuestos IVa, IVb, Va y Vb), en donde se muestran compuestos derivados de furiletilen urea y su proceso de síntesis, con las características técnicas descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D4, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2, 3, 5 y 7 dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características adicionales que le otorguen novedad a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones	Requisitos que afecta
D1	WO2008062878	1 a 5 y 7	Novedad
D2	WO2007029035	1, 4 y 7	Novedad
D3	WO2007056155	1, 2, 3 y 7	Novedad
D4	<i>Chem Papers.</i> 1996 : 50 (3); 148 – 150	1, 2, 3, 5 y 7	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-06-18

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Disubstituted Ureas of the 5-R-2-Furylethylene Type

M. BENCKOVÁ, A. KRUTOŠÍKOVÁ, and S. MASTIK

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical Technology,
Slovak Technical University, SK-812 37 Bratislava

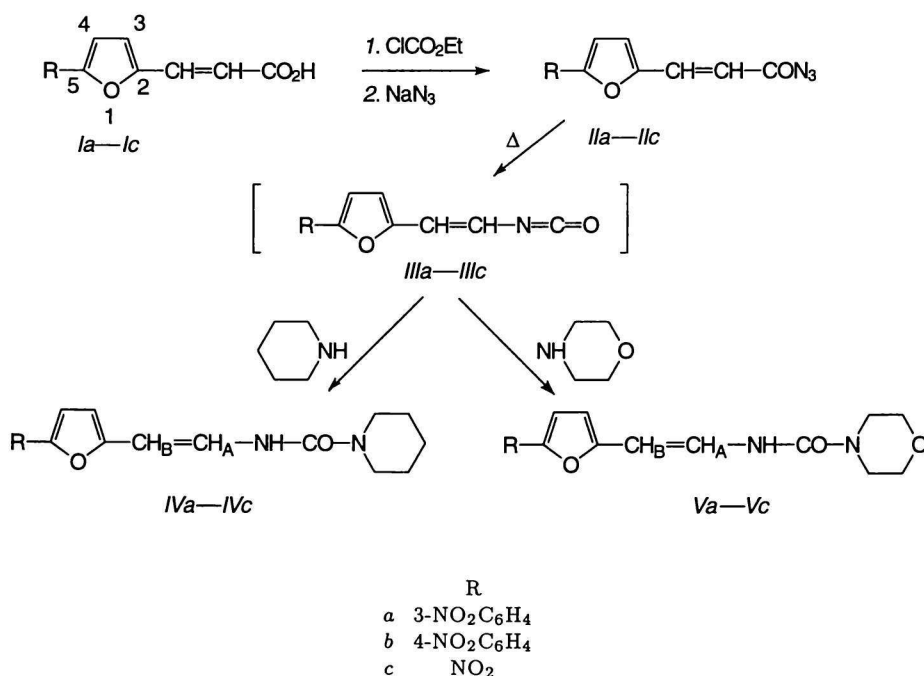
Received 18 December 1995

New disubstituted ureas of furylethylene type were prepared by reaction of secondary amines with appropriate isocyanates available from corresponding acyl azides *via* thermal decomposition. ^1H NMR, IR, and UV spectra are presented.

In our previous papers [1, 2] we described the utilization of 3-[5-(2-nitrophenyl)-2-furyl]propenoyl azide in the synthesis of 2-[5-(2-nitrophenyl)]furo[3,2-*c*]pyridines and their fused derivatives as well as ureas and amides of the 5-(2-nitrophenyl)-2-furyl type. In continuation of this study we present here the synthesis of new disubstituted ureas of the 5-R-2-furylethylene type ($\text{R} = 3\text{- or }4\text{-NO}_2\text{-phenyl and NO}_2$) *IVa–IVc*, *Va–Vc* from appropriate acyl azides *IIa–IIc*.

Starting 3-(5-nitrophenyl-2-furyl)propenoic acids *Ia*, *Ib* [3] were prepared *via* Doebner condensation from corresponding 5-R-2-furancarbaldehydes. The

acyl azides *IIa–IIc* were synthesized by treatment of the propenoic acids *Ia–Ic* with ethyl chloroformate and sodium azide in a one-pot reaction in excellent yields and transformed *via* thermal decomposition in toluene (Curtius rearrangement) to isocyanates *IIIa–IIIc* (Scheme 1). Obtained isocyanates *IIIa–IIIc* were used without further isolation in an addition reaction with secondary amines (piperidine, morpholine) giving new disubstituted ureas of the furylethylene type *IVa–IVc*, *Va–Vc*. The method described in this paper uses toluene as a solvent for the generation of isocyanates *IIIa–IIIc*. Comparing with our previous study [1, 2] we achieved by this change shortening of



Scheme 1

Table 1. Characterization of Synthesized Compounds

Compound	Formula M_r	$w_i(\text{calc.})/\%$ $w_i(\text{found})/\%$			Yield %	M.p. °C
		C	H	N		
<i>IIa</i>	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$	54.94	2.84	19.71	92	118—119 ^a
	284.2	54.87	2.80	19.67		
<i>IIb</i>	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$	54.94	2.84	19.71	95	127—128 ^a
	284.2	54.85	2.80	19.63		
<i>IIc</i>	$\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4$	40.40	1.94	26.92	75	103—105 ^b
	208.1	40.30	1.85	26.78		
<i>IVa</i>	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	63.33	5.61	12.31	70	169—171 ^a
	341.4	63.35	5.68	12.25		
<i>IVb</i>	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	63.33	5.61	12.31	72	187—189 ^a
	341.4	63.28	5.58	12.25		
<i>IVc</i>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	54.33	5.70	15.84	70	132—134 ^a
	265.3	54.30	5.65	15.75		
<i>Va</i>	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$	59.47	4.99	12.24	65	175—178 ^a
	343.3	59.32	4.85	12.30		
<i>Vb</i>	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$	59.47	4.99	12.24	60	188—191 ^a
	343.3	59.32	4.85	12.30		
<i>Vc</i>	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$	49.44	4.90	15.72	70	169—171 ^a
	267.2	49.35	5.03	15.60		

Crystallized from a) toluene, b) isohexane.

Table 2. IR and UV Spectral Data of Synthesized Compounds

Compound	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$				λ_{max} nm	$\log(\epsilon/(\text{m}^2 \text{mol}^{-1}))$
	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$		
<i>IIa</i>	1693	1622	1530	1354		
<i>IIb</i>	1678	1626	1510	1327		
<i>IIc</i>	1676	1626	1516	1354		
<i>IVa</i>	1664	1628	1533	1348	349	3.48
					244	3.40
					209	3.32
					209	3.32
					272	3.02
<i>IVb</i>	1664	1628	1508	1329	425	3.34
					300	3.22
					272	3.02
					232	3.22
					451	3.26
<i>IVc</i>	1680	1622	1525	1331	261	3.25
					451	3.26
					261	3.25
<i>Va</i>	1676	1632	1522	1350	346	3.37
					243	3.52
					209	3.30
<i>Vb</i>	1670	1636	1502	1327	422	3.33
					300	3.19
					272	3.00
					231	3.20
					412	3.26
<i>Vc</i>	1672	1628	1537	1366	259	3.26
					259	3.26

For *IIa*—*IIc* $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2147, 2145, and 2143 ($\nu(\text{N}_3)$); for *IVa*—*IVc* $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3277, 3264, and 3456 ($\nu(\text{NH})$); for *Va*—*Vc* $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3273, 3364, and 3408 ($\nu(\text{NH})$).

the reaction time and simplification of the isolation of the products.

Characteristic data of the synthesized compounds are given in Table 1. Their structure has been confirmed by ^1H NMR, UV, and IR spectroscopy (Tables 2 and 3). ^1H NMR spectra of products *IVa*—*IVc*

and *Va*—*Vc* were taken in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. The values of the coupling constants $^3J = 14.6$ Hz indicate that the products *IVa*—*IVc* and *Va*—*Vc* were isolated as *E* isomers. In the spectra of *IVc* and *Vc* two values of the coupling constants, $^3J = 14.6$ Hz and $^3J = 9.3$ Hz, appear, i.e. the above-mentioned two products exist in

Table 3. ^1H NMR Data of Synthesized Compounds

Compound	δ_i				
	H-3	H-4	H-A	H-B	Other signals, $J_{\text{H,H}}$
<i>IIa</i>	6.93 d	6.83 d	6.43 d	7.52 d	7.18–8.55 (m, H_{arom}), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 15.5$ Hz
<i>IIb</i>	6.77 d	6.67 d	6.42 d	7.48 d	7.97 (d, H-2', H-6'), 8.32 (d, H-3', H-5'), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 15.5$ Hz
<i>IIc</i>	7.35 d	6.83 d	6.60 d	7.48 d	$J_{3,4} = 3.7$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 15.7$ Hz
<i>IVa</i>	7.08 d	6.28 d	6.10 d	7.66 d ^a	1.61 (m, H_{aliph}), 3.48 (m, N—CH ₂), 7.50–8.56 (m, H_{arom}), 8.38 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.6$ Hz
<i>IVb</i>	7.15 d	6.28 d	6.00 d	7.72 d ^a	1.61 (m, H_{aliph}), 3.54 (m, N—CH ₂), 7.91 (d, H-2', H-6'), 8.27 (d, H-3', H-5'), 8.48 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{2',3'} = 9.1$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.6$ Hz
<i>IVc</i>	7.49 d	6.51 d	6.07 d	7.88 d ^a	8.75 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.6$ Hz
	7.59 d	6.59 d	5.61 d	7.26 d ^a	8.75 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 9.4$ Hz
<i>IVc</i> ^c	7.61 d	6.59 d	5.97 d	7.68 d ^a	1.48 (m, H_{aliph}), 3.36 (m, N—CH ₂), 9.50 (m, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.4$ Hz
<i>Va</i>	7.16 d	6.30 d	6.05 d	^b	3.67 (m, N—CH ₂), 3.70 (m, O—CH ₂), 7.50–8.75 (m, H_{arom}), 8.48 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.4$ Hz
<i>Vb</i>	7.16 d	6.31 d	6.03 d	7.81 d ^a	3.53 (m, N—CH ₂), 3.60 (m, O—CH ₂), 7.92 (d, H-2', H-6'), 8.27 (d, H-3', H-5'), $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{2',3'} = 9.1$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.4$ Hz
<i>Vc</i>	7.51 d	6.54 d	6.11 d	7.85 d ^a	8.86 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.6$ Hz
	7.60 d	6.63 d	5.67 d	7.25 d ^a	8.86 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 9.4$ Hz
<i>Vc</i> ^c	7.62 d	6.62 d	5.99 d	7.67 d ^a	3.43 (m, N—CH ₂), 3.50 (m, O—CH ₂), 9.57 (bs, NH), $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{A,B}} = 14.4$ Hz

a) Identified after addition of D_2O ; b) overlapped by multiplet of H_{arom} ; c) measured in $\text{DMSO}-d_6$.

$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ in both *E* and *Z* isomeric forms. The spectra of *IVc* and *Vc* taken in $\text{DMSO}-d_6$ show again only the coupling constant for *E* isomer $^3J = 14.4$ Hz.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined on a Kofler hot plate apparatus. ^1H NMR spectra of the compounds were recorded on a Tesla BS 587C (80 MHz) instrument, *IIa*–*IIc* measured in CDCl_3 , *IVa*–*IVc* and *Va*–*Vc* in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Compounds *IVc* and *Vc* were measured also in $\text{DMSO}-d_6$. Chemical shifts δ are relative to TMS as internal standard. The UV spectra were measured on a Specord M-40 (Zeiss, Jena) spectrophotometer in methanol, $c = 10^{-4}$ mol dm^{-3} . IR spectra were recorded on a FTIR PU 9802/25 (Philips) spectrophotometer using KBr pellets (0.5 mg/300 mg KBr).

The following starting compounds were prepared: 3-[5-(3-nitrophenyl)-2-furyl]propenoic acid (*Ia*) [3], 3-[5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]propenoic acid (*Ib*) [3], 3-(5-nitro-2-furyl)propenoic acid (*Ic*) [4].

3-(5-R-2-Furyl)propenoyl Azide *IIa*–*IIc*

Propenoic acids *Ia*–*Ic* (10 mmol) suspended in dry acetone (10 cm^3) were cooled to -10°C . Triethylamine (1.6 cm^3 , 11.6 mmol) and ethyl chloroformate (1.2 cm^3 , 13 mmol) in dry acetone (1 cm^3) were successively added dropwise under stirring at a temperature lower than 0°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. A solution of sodium azide (1.0 g; 15.3 mmol) in water (5 cm^3) was added. The temperature was not allowed to increase to 0°C .

The yellow suspension was stirred for an additional hour and allowed to warm to room temperature. The mixture was poured on crushed ice, the yellow precipitate was filtered off, washed with water and crystallized.

1-[2-(5-R-2-Furyl)vinyl]-3,3-pentamethylene-urea *IVa*–*IVc* and -(3-oxapentamethylene)-urea *Va*–*Vc*

IIa–*IIc* (10 mmol) were refluxed in toluene (100 cm^3) for 2 h. To the reaction mixture piperidine (1.0 cm^3 , 10 mmol) resp. morpholine (0.9 cm^3 , 10 mmol) were dropwise added and the reflux was kept for 2 h. After cooling the product was precipitated, filtered off and crystallized.

Acknowledgements. This study was supported by the Grant Agency of the Slovak Ministry of Education (Registr. No. 1/1417/94). Authors are indebted to Dr. M. Dandárová, S. Markusová, and Dr. M. Hroboňová for measurements of ^1H NMR, IR, and UV spectra and elemental analyses.

REFERENCES

- Koreňová, A., Krutošíková, A., Kováč, J., and Celec, S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 52, 192 (1987).
- Koreňová, A., Krutošíková, A., and Kováč, J., *Chem. Papers* 42, 795 (1988).
- Krutošíková, A., Surá, J., Kováč, J., and Juhás, S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 40, 3362 (1975).
- Gilman, H. and Wright, G. F., *J. Am. Chem. Soc.* 52, 2550 (1930).

Translated by M. Bencková