

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 647**

51 Int. Cl.:

<b>A23L 27/00</b>	(2006.01)
<b>A23L 2/60</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/42</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/54</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 451/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2012 PCT/US2012/050461**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025560**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12824307 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2742026**

54 Título: **Modificador del sabor dulce**

30 Prioridad:

**12.08.2011 US 201161522806 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.04.2017**

73 Titular/es:

**SENOMYX, INC. (100.0%)  
4767 Nexus Centre Drive  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**TACHDJIAN, CATHERINE;  
TANG, XIAO QING;  
KARANEWSKY, DONALD S.;  
SERVANT, GUY;  
LI, XIAODONG;  
ZHANG, FENG;  
CHEN, QING;  
ZHANG, HONG;  
DAVIS, TIMOTHY;  
DARMOHUSODO, VINCENT;  
WONG, MELISSA y  
SELCHAU, VICTOR**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 607 647 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Modificador del sabor dulce

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos adecuados para modificar receptores y sus ligandos asociados con una sensación o reacción quimiosensorial o relacionada con la quimiosensorialidad.

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema gustativo proporciona información sensorial acerca de la composición química del mundo exterior. La transducción gustativa es una de las formas más sofisticadas de sensación activada químicamente en los animales. La señalización gustativa se encuentra en todo el reino animal, desde simples metazoos hasta los más complejos de los vertebrados. Se cree que los mamíferos tienen cinco modalidades gustativas básicas: dulce, amargo, agrio, salado y umami (el sabor del glutamato monosódico, también conocido como sabor sabroso).

15 La obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son problemas de salud ascendentes en todo el mundo, pero están creciendo en grados alarmantes en los Estados Unidos. El azúcar y las calorías son componentes clave que se pueden limitar para ejercer un efecto nutricional positivo sobre la salud. Los edulcorantes de gran intensidad pueden proporcionar el dulzor del azúcar, con diversas cualidades gustativas. Debido a que son muchas veces más dulces que el azúcar, se requiere mucho menos edulcorante para reemplazar al azúcar.

20 Los edulcorantes de gran intensidad tienen una amplia gama de estructuras químicamente distintas y de ahí que posean propiedades variables, tales como, sin limitación, olor, sabor, sensación en boca y regusto. Se sabe bien que estas propiedades, particularmente el sabor y el regusto, varían a lo largo del tiempo, de modo que cada perfil temporal es específico del edulcorante (Tunaley, A., "Perceptual Characteristics of Sweeteners", Progress in Sweeteners, T. H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989).

25 Edulcorantes tales como la sacarina y la sal potásica de 2,2-dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiacín-4(3H)-ona (acesulfamo potásico) se caracterizan comúnmente por tener regustos amargos y/o metálicos. Se reivindica que los productos preparados con ácido 2,4-dihidroxibenzoico presentan regustos no deseables reducidos asociados con los edulcorantes, y lo hacen a concentraciones por debajo de las concentraciones a las que sus propios sabores son perceptibles. Además, se presenta que edulcorantes de gran intensidad tales como sucralosa y aspartamo tienen problemas de porte de dulzor, es decir, un inicio retardado y persistencia del dulzor (S. G. Wiet, y cols., J. Food Sci., 58(3):599-602, 666 (1993)).

30 Se ha presentado que un dominio extracelular, p. ej. el dominio trampa para moscas Venus de un receptor quimiosensorial, especialmente uno o más sitios interactivos con el dominio trampa para moscas Venus, es una diana adecuada para que compuestos u otras entidades modulen el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Se ha presentado que ciertos compuestos son moduladores de los receptores quimiosensoriales en la familia T1R y/o sus ligandos y se describen en las cuatro solicitudes de patente listadas posteriormente.

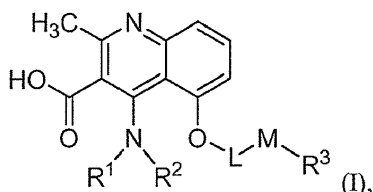
40 (1) Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 11/760.592\* opcionalmente, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de junio de 2007; (2) Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 11/836,074 \* opcionalmente, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de agosto de 2007; (3) Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 61/027,410 \* opcionalmente, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de febrero de 2008; y (4) Solicitud Internacional N° PCT/US2008/065650 \* opcionalmente, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 3 de junio de 2008 \*: opcionalmente: 45 (1) documento US2008/0306093 A1; (2) documento US2008/0306053 A1; (3) documento de prioridad disponible bajo (4); (4) documento WO2008/154221

50 Existe una necesidad en la técnica de desarrollar compuestos nuevos e inventados adecuados para modificar receptores y/o sus ligandos asociados con una sensación o reacción quimiosensorial o relacionada con la quimiosensorialidad.

El documento WO2005/041684 A2 divulga que ciertos compuestos amidados y derivados de amida no peptídicos no naturales son modificadores útiles del sabor o el gusto, tales como un saborizante o agentes saborizantes, más particularmente modificadores del sabor sabroso (el sabor "umami" del glutamato monosódico) o dulce.

**Sumario de la invención**

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



o una sal o solvato del mismo, en donde

5  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente hidrógeno o alquilo C1 a C6;

L es alquileno C1 a C12 o alquileno C1 a C12 sustituido;

M es  $-NR^4-C(O)-$  o  $-C(O)-NR^4-$ ;

10  $R^4$  es hidrógeno o alquilo C1 a C6; o, alternativamente, cuando M es  $-NR^4-C(O)-$ ,  $R^4$  y uno o más átomos de L, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido; y

$R^3$  es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros o heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido;

15 en donde, cuando se indica que un grupo está sustituido, el uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, =O, =S, =NR<sup>a</sup>, =N OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(O)OH, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; o, alternativamente, dos R<sup>a</sup>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y cada R<sup>b</sup> es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; con la condición de que el compuesto no sea ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición digerible que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente digeriblemente aceptable.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método para incrementar el sabor dulce de una composición, que comprende poner en contacto la composición con un compuesto de la presente invención para formar una composición modificada. En el método, el presente compuesto puede ser un modificador de un receptor quimiosensorial, un modificador de un ligando de receptor quimiosensorial, o ambos, es decir, un modificador de receptor quimiosensorial parcial y un modificador de ligando de receptor quimiosensorial parcial. Por ejemplo, el presente compuesto puede ser un agonista de receptor del dulce o un potenciador del dulce, o un agonista parcial de receptor del dulce y un potenciador parcial del dulce.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición potenciadora del dulce, que comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar edulcoración en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en donde la edulcoración es mayor que la edulcoración proporcionada por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una formulación de concentrado saborizante que comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un portador y iii) opcionalmente al menos un adyuvante.

40 La presente descripción también divulga un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno asociado con un receptor quimiosensorial que comprende administrar a un sujeto que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un profármaco del mismo. En una realización, la presente invención proporciona un método para impartir un perfil temporal y/o perfil de sabor similar al azúcar a una composición edulcorante al combinar el presente compuesto con uno o más edulcorantes en la composición edulcorante.

**Descripción detallada de la invención**

Estas y otras realización, ventajas y características de la presente invención se proporcionan en las secciones posteriores. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece la invención.

## 5 Definiciones

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquilo originario. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo" según se define posteriormente en la presente memoria. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. El término "alquilo" está destinado específicamente a incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de insaturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono simples, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono simples, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 12 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Se apunta que cuando un grupo alquilo está conectado adicionalmente a otro átomo, se convierte en un grupo "alquileno". En otras palabras, el término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> es un etilo, mientras que -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- es un etileno. Esto es, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino originario. El término "alquileno" incluye "cicloalquileno" según se define posteriormente en la presente memoria. El término "alquileno" está destinado a incluir específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de insaturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono simples, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono simples, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanileno", "alquenileno" y "alquinileno". En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 12 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>). En otras realizaciones más, un grupo alquileno comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado derivado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano originario. El término "alcanilo" incluye "cicloalcanilo" según se define posteriormente en la presente memoria. Grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno originario. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo" según se define posteriormente en la presente memoria. El grupo puede estar en la conformación bien *cis* o bien *trans* alrededor del doble o los dobles enlaces. Grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino originario. Grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. "Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -O-R<sup>199</sup>, donde R<sup>199</sup> es alquilo o alquilo sustituido según se define en la presente memoria.

"Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -C(O)R<sup>200</sup>, donde R<sup>200</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido según se definen en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

5 "Ariilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema aromático originario, según se define en la presente memoria. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

15 "Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*<sup>3</sup>, se reemplaza por un grupo arilo según se define en la presente memoria. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y el resto arilo es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y el resto arilo es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y el resto arilo es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

30 "Cicloalquilo" o "carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, según se define en la presente memoria. De forma similar, "cicloalquileno" o "carbocicileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado, según se define en la presente memoria. Cuando se pretende un nivel de insaturación específico, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo", "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo". Grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>). El cicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más heteroátomos incluyendo, pero no limitados a, N, P, O, S y Si, que se une a los átomos de carbono del cicloalquilo a través de un enlace monovalente o multivalente.

40 "Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualesquiera átomos de hidrógeno asociados), se reemplazan cada uno, independientemente unos de otros, por heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes. De forma similar, "heteroalquileno", "heteroalcanileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualesquiera átomos de hidrógeno asociados), se reemplaza cada uno, independientemente de los otros, por heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes. Heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)NH-, -S(O)<sub>2</sub>NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden estar situados en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Grupos heteroatómicos típicos que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR<sup>201</sup>R<sup>202</sup>-, =N=N-, -N=N-, -N=N-NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>-, -PR<sup>205</sup>-, -P(O)<sub>2</sub>-, -POR<sup>206</sup>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SnR<sup>207</sup>R<sup>208</sup>- y similares, donde R<sup>201</sup>, R<sup>202</sup>, R<sup>203</sup>, R<sup>204</sup>, R<sup>205</sup>, R<sup>206</sup>, R<sup>207</sup> y R<sup>208</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

60 "Cicloheteroalquilo" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente por un heteroátomo igual o diferente. De forma similar, "cicloheteroalquileno" o "heterocicileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente por un heteroátomo igual o diferente. El cicloheteroalquilo puede estar sustituido adicionalmente por uno o más heteroátomos incluyendo, pero no limitados a, N, P, O, S y Si, que está unido a los átomos de carbono del cicloheteroalquilo a través de un enlace monovalente o multivalente. Heteroátomos típicos para reemplazar el átomo o los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura

"cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalqueno". Grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, acirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperacina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (cicloheteroalquilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos de anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Como ejemplos específicos, N-metilimidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperacinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo se incluyen dentro de la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono de anillo o un heteroátomo de anillo.

"Compuestos" se refiere a compuestos abarcados por las fórmulas estructurales divulgadas en la presente memoria, tales como (I), (Ia) y (Ib) e incluye cualesquiera compuestos específicos dentro de estas fórmulas cuya estructura se divulga en la presente memoria. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entren en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Estos compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Según esto, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisómeramente pura (p. ej., geoméricamente pura, enantiómeramente pura o diastereoisómeramente pura) y mezclas enantiómeras y estereoisómeras. Las mezclas enantiómeras y estereoisómeras se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros para los usos contemplados en la presente memoria y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención. Además, se debe entender que, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I. "Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema anular heteroaromático originario, según se define en la presente memoria. Grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalacina, pteridina, purina, pirano, piracina, pirazol, piridacina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolicina, quinazolina, quinolina, quinolicina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Grupos heteroarilo ejemplares incluyen los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y piracina.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp<sup>3</sup>, se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalqueno y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alqueno o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alqueno o alquinilo es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando está unido a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green y cols., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y cols., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está bien acilado o bien alquilado tales como bencilo y éteres tritílicos así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiránílicos, éteres trialkilsilílicos y éteres alílicos.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto originario. Estas sales incluyen: (1) sales por adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2,2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto originario se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion aluminio; o coordinados con base orgánica tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado mediante solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula soluble, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el disolvente es agua, es solvato correspondiente es un "hidrato".

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o N-óxido de amina, significa un compuesto que deriva de un compuesto de la presente invención a través de la oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido contiene típicamente el grupo funcional  $R_3N^+O^-$  (a veces escrito como  $R_3N=O$  o  $R_3N\rightarrow O$ ).

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado, independientemente unos de otros, se reemplazan por un sustituyente o sustituyentes iguales o diferentes. Grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a,  $-R^a$ , halo,  $-O-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NR^b$ ,  $=N-OR^b$ , trihalometilo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  y  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , donde  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada  $R^b$  es independientemente hidrógeno o  $R^a$ ; y cada  $R^c$  es independientemente  $R^b$  o, alternativamente, los dos  $R^c$  se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente puede incluir de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, se entiende que  $-NR^cR^c$  incluye  $NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, se entiende que un alquilo sustituido incluye  $-alquilen-O$ -alquilo,  $-alquilen$ -heteroarilo,  $-alquilen$ -cicloheteroalquilo,  $-alquilen-C(O)OR^b$ ,  $-alquilen-C(O)NR^bR^b$  y  $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ . El uno o más grupos sustituyentes, tomados junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo cíclico incluyendo cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De forma similar, grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a,  $-R^a$ , halo,  $-O-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ , trihalometilo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  y  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son como se definen previamente.

Grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a,  $-R^a$ ,  $-O-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ , trihalometilo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  y  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son como se definen previamente. Grupos sustituyentes procedentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los sustituyentes usados para sustituir un grupo especificado pueden estar sustituidos adicionalmente, típicamente con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier afección, enfermedad o trastorno se refiere a la mejora de la afección, la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección, la enfermedad o el trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otras realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que no puede ser discernible por el paciente. En otras realizaciones más,

"tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la afección, la enfermedad o el trastorno, bien físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), bien fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o bien ambos. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la afección, la enfermedad o el trastorno.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del presente compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una afección, enfermedad o trastorno, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la afección, la enfermedad o el trastorno. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección, enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad, el peso, etc., del paciente que se va a tratar. En una  
10 realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es diferente de la cantidad moduladora del sabor, tal como una cantidad moduladora de un receptor del dulce, una cantidad moduladora de un ligando de receptor del dulce, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad de agente saborizante dulce o una cantidad potenciadora del sabor dulce.

15 "Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto.

Según se usa en la presente memoria, una "composición ingerible" incluye cualquier sustancia que, bien sola o bien  
20 junto con otra sustancia, se puede tomar por la boca esté destinada para consumo o no. La composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o de bebida" como "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o de bebida", se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo por seres humanos o animales, incluyendo sólidos, semisólidos o líquidos (p. ej., bebidas). El término "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye cualquier producto o composición que pueda ser tomado por seres humanos o animales con propósitos  
25 diferentes al consumo como un alimento o bebida. Por ejemplo, el producto no comestible o la composición no comestible incluyen complementos, agentes nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (p. ej., cualquier alimento fresco o procesado que se reivindique que tenga propiedades promotoras de la salud y/o preventivas de enfermedad más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), productos farmacéuticos y medicamentos de venta libre, productos de cuidado oral tales como dentífricos y colutorios, productos cosméticos  
30 tales como bálsamos labiales edulcorados y otros productos de cuidado personal que pueden contener o no edulcorante.

Un "portador o excipiente ingeriblemente aceptable" es un medio y/o composición que se usa para preparar una  
35 forma de dosificación dispersada deseada del compuesto de la invención, a fin de administrar el compuesto de la invención en una forma dispersada/diluida, de modo que se maximice la eficacia biológica del compuesto de la invención. El medio y/o la composición puede estar en cualquier forma dependiendo del uso pretendido de un producto, p. ej., sólido, semisólido, líquido, pasta, gel, loción, crema, material espumoso, suspensión, solución o cualesquiera combinaciones de los mismos (tales como un líquido que contiene contenidos sólidos). Portadores  
40 ingeriblemente aceptables incluyen muchos ingredientes alimentarios comunes, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, zumos de frutas u hortalizas, vinagre, escabeches, cerveza, vino, emulsiones naturales de agua/grasa tales como leche o leche condensada, aceites y mantecas comestibles, ácidos grasos y sus ésteres alquílicos, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres glicéricos de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de tales sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales tales como cloruro sódico, harinas de trigo,  
45 disolventes tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales, u otros vehículos líquidos; adyuvantes de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Según la presente invención, un receptor quimiosensorial puede ser cualquier receptor asociado con la sensación  
50 quimiosensorial o la transducción de señales desencadenada por ligandos quimiosensoriales, p. ej., a través del receptores gustativos o receptores relacionados con el gusto en las papilas gustativas u órganos internos del cuerpo, tales como el tracto gastrointestinal, etc. En una realización, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la superfamilia de los receptores 7-transmembranarios o receptores acoplados a proteína G (GPCR). En otra realización, un receptor quimiosensorial es un receptor que lleva a cabo transducción de señales a través de una o más proteínas G. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la familia C o la clase C de GPCR. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la familia T1R. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor de T1R1, T1R2, T1R3, o sus  
55 equivalentes o variaciones o una combinación de los mismos. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un heterodímero de T1R2 y T1R3, o sus equivalentes o variaciones.

Un "potenciador" en la presente memoria se refiere a un compuesto, o una sal o solvato ingeriblemente aceptable  
60 del mismo, que modula (incrementa) la activación de un receptor particular, preferiblemente el receptor quimiosensorial, p. ej., T1R2/T1R3. En la presente memoria, tales potenciadores potenciarán la activación de un receptor quimiosensorial por su ligando. Típicamente, el "potenciador" será específico para un ligando particular, es decir, no potenciará la activación de un receptor quimiosensorial por ligandos quimiosensoriales distintos al ligando o los ligandos quimiosensoriales particulares estrechamente relacionados con los mismos. Algunos potenciadores, a su concentración potenciador del ligando, no dan como resultado una activación del receptor particular por sí  
65 mismos. Esto es, las concentraciones potenciadoras del ligando de estos potenciadores con niveles de concentración de los potenciadores que incrementan o potencian la activación de un receptor particular por un



- 5 ligando sin activar sustancialmente el receptor particular por los propios potenciadores. En algunas realizaciones, ciertos potenciadores, cuando se usan a una concentración superior que la concentración potenciadora del ligando, también pueden activar un receptor particular por sí mismos además de modular (p. ej., incrementar o potenciar) la activación del receptor. Por ejemplo, ciertos potenciadores, cuando se usan a una concentración superior que la concentración potenciadora del ligando, pueden ser asimismo edulcorantes (es decir, agente/entidad saborizante dulce). En otras realizaciones, ciertos potenciadores pueden activar un receptor particular por sí mismos además de modular (p. ej., incrementar o potenciar) la activación del receptor simultáneamente a la misma concentración. En otras palabras, ciertos potenciadores también son al mismo tiempo edulcorantes (es decir, agente/entidad saborizante dulce).
- 10 Un "sabor" en la presente memoria se refiere a la percepción gustativa en un sujeto, que incluye dulce, agrio, salado, amargo y umami. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.
- 15 Un "agente saborizante" en la presente memoria se refiere a un compuesto o la sal o el solvato ingeriblemente aceptable del mismo que induce un sabor o gusto en un animal o un ser humano. El agente saborizante puede ser natural, semisintético o sintético.
- 20 Un "modificador del sabor" o "agente modificador del sabor" en la presente memoria se refiere a un compuesto o la sal o el solvato ingeriblemente aceptable del mismo que modula, incluyendo mejora o potencia, y/o induce los sabores de un agente saborizante en un animal o un ser humano.
- 25 Un "potenciador del sabor" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal ingeriblemente aceptable del mismo que potencia y/o multiplica los sabores de un agente saborizante, o una composición ingerible que comprende el agente saborizante.
- 30 Un "sabor dulce" se refiere al sabor dulce típicamente inducido por azúcar, tal como sacarosa, en un animal o un ser humano.
- 35 Un "agente saborizante dulce", "entidad de sabor dulce", "edulcorante" o "compuesto dulce" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal ingeriblemente aceptable del mismo que provoca un sabor dulce detectable en un sujeto, p. ej., sacarosa o un compuesto que activa un receptor T1R2/T1R3 in vitro. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.
- 40 Un "modificador del sabor dulce" o "agente modificador del sabor dulce" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal o solvato ingeriblemente aceptable del mismo que modula, incluyendo potencia o intensifica, induce o bloquea, el sabor dulce un agente saborizante dulce en un animal o un ser humano. El modificador del sabor dulce incluye tanto un potenciador del sabor dulce como un agente saborizante dulce.
- 45 Un "potenciador del sabor dulce" o "agente potenciador del sabor dulce" en la presente memoria se refiere a un potenciador de un sabor dulce en el que el término potenciador es igual al definido anteriormente.
- 50 Un "compuesto activador de receptor del dulce" o "agonista de receptor del dulce" en la presente memoria se refiere a un compuesto que activa un receptor del dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3. Un ejemplo de un compuesto activador de receptor del dulce es un edulcorante, tal como sacarosa.
- 55 Un "compuesto modulador de receptor del dulce" en la presente memoria se refiere a un compuesto que modula (activa, bloquea o potencia/reduce la activación de) un receptor del dulce tal como un receptor T1R2/T1R3.
- 60 Un "compuesto potenciador de receptor del dulce" en la presente memoria se refiere a un compuesto que potencia o intensifica el efecto de un compuesto activador de receptor del dulce, p. ej., sacarosa.
- 65 Aunque la mayoría de los compuestos potenciadores de receptor del dulce o potenciadores del sabor dulce, a su concentración potenciador del ligando, no dan como resultado la activación del receptor particular por sí mismos, algunos de los compuestos potenciadores de receptor del dulce o potenciadores del sabor dulce también pueden activar un receptor particular por sí mismo además de modular (incrementar) la activación del receptor. Por ejemplo, algunos de los compuestos potenciadores de receptor del dulce o potenciadores del sabor dulce también pueden activar un receptor del dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3, actuando como los agonistas del receptor.
- Una "cantidad moduladora del sabor dulce" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que es suficiente para alterar (bien incrementar o bien disminuir) el sabor dulce en una composición ingerible, o un precursor del mismo, suficientemente para ser percibido por un sujeto humano. En muchas realizaciones de la invención, sería necesario que estuvieran presentes aproximadamente 0,001 ppm del presente compuesto a fin de que la mayoría de los sujetos humanos percibieran una modulación del sabor dulce de una composición ingerible que comprende el presente compuesto. Un amplio intervalo de concentración que se emplearía típicamente a fin de proporcionar económicamente un grado deseable de modulación del sabor dulce puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a

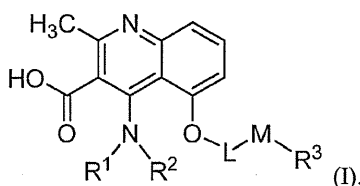
aproximadamente 10 ppm. Intervalos alternativos de cantidades moduladoras del sabor dulce pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

5 Una "cantidad potenciadora del sabor dulce" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para potenciar el sabor de agentes saborizantes, p. ej., sacarosa, en una composición ingerible, según es percibido por un animal o un ser humano. Un intervalo amplio de una cantidad potenciadora del sabor dulce puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Intervalos alternativos de cantidades potenciadoras del sabor dulce pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm. En algunas realizaciones, la cantidad potenciadora del sabor dulce es la cantidad correspondiente a la concentración o concentraciones potenciadora de ligando de un potenciador del sabor dulce de la presente invención.

Una "cantidad moduladora del sabor dulce" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, potenciar o bloquear) una proteína de receptor gustativo del dulce. En muchas realizaciones, una cantidad moduladora de receptor del dulce es al menos aproximadamente 1 pM, o al menos aproximadamente 1 nM, o al menos aproximadamente 10 nM, o al menos aproximadamente 100nM (es decir aproximadamente 0,1  $\mu$ M). Una "cantidad moduladora o activadora de receptor T1R2/T1R3" es una cantidad de compuesto que es suficiente para modular o activar un receptor T1R2/T1R3. Un "receptor del dulce" es un receptor gustativo que puede ser modulado por un compuesto dulce. Preferiblemente, un receptor del dulce es un receptor acoplado a proteína G y más preferiblemente el receptor del dulce es un receptor T1R2/T1R3.

## 25 Compuestos

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1):



30 o una sal o solvato del mismo; en donde

$R^1$  y  $R^2$  son independientemente hidrógeno o alquilo C1 a C6;

L es alquilenos C1 a C12 o alquilenos C1 a C12 sustituido;

M es  $-NR^4-C(O)-$  o  $-C(O)-NR^4-$ ;

35  $R^4$  es hidrógeno o alquilo C1 a C6; o, alternativamente, cuando M es  $-NR^4-C(O)-$ ,  $R^4$  y uno o más átomos de L, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido; y

$R^3$  es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros, o heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido;

40 en donde, cuando se indica que un grupo está sustituido, el uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, =O, =S, =NR<sup>a</sup>, =N OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(O)OH, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, y -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; o, alternativamente, dos R<sup>a</sup>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y cada R<sup>b</sup> es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; con la condición de que el compuesto no sea ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metil-quinolino-3-carboxílico.

45 En la Fórmula (I), el grupo o los grupos sustituyentes en el alquilenos C1 a C12 alquilenos, el heterociclilo, el anillo heterocíclico y el alquilo C1 a C12 se selecciona del grupo que consiste en halo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, =O, =S, =NR<sup>a</sup>, =N-OR<sup>a</sup>, -CN, -OCN, -SCN,

-NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(O)OH, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; o, alternativamente, dos R<sup>a</sup>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y cada R<sup>b</sup> es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico.

5 En una realización de la presente invención, la Fórmula (I) no incluye la especie de compuesto descrita en la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 13/076.632: Publicación N°: US2011/0245353 A1. En una realización más específica, la Fórmula (I) no incluye los compuestos listados en la Tabla X posteriormente:

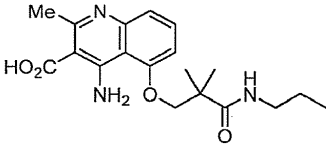
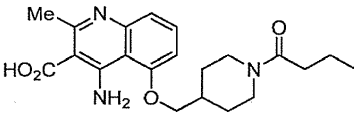
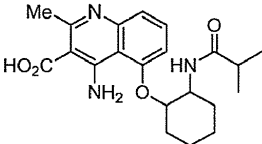
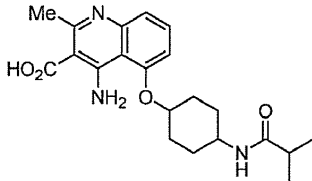
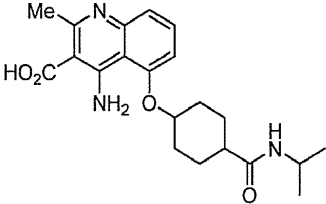
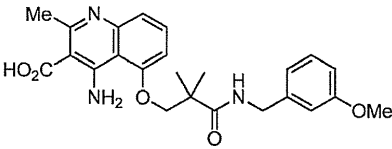
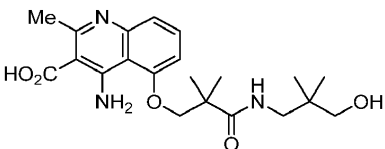
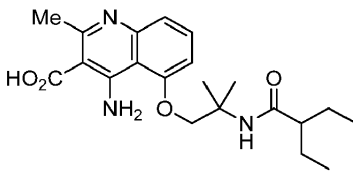
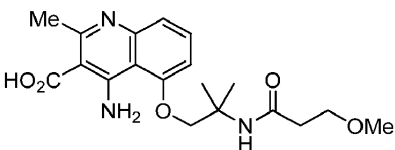
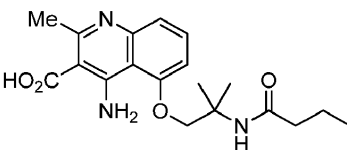
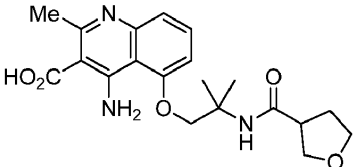
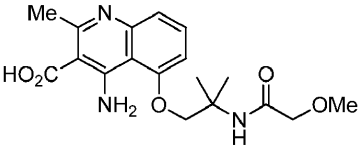
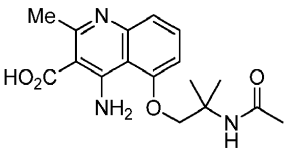
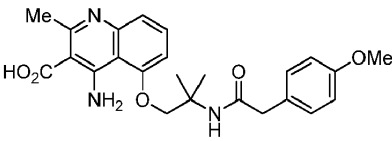
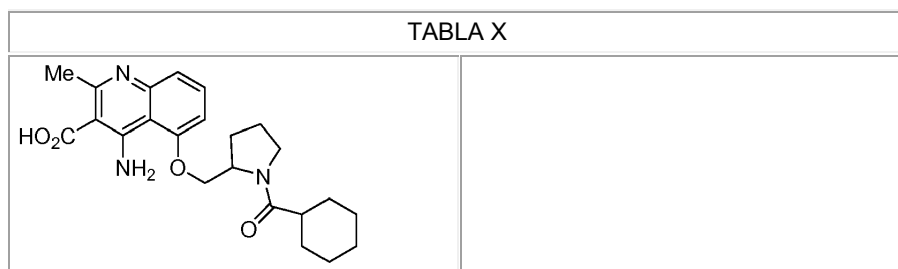
TABLA X	
	
	
	
	
	
	
	

TABLA X	

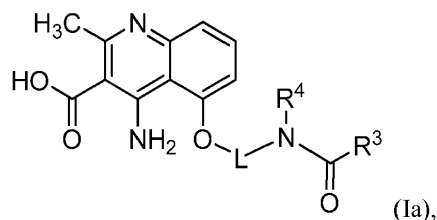


En una realización de la Fórmula (I), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

5 En una realización de la Fórmula (I), el alquileo es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos.

En una realización de la Fórmula (I), el alquilo es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos.

10 En una realización de la Fórmula (I), el compuesto puede estar representado por la Fórmula estructural (Ia):



en donde,

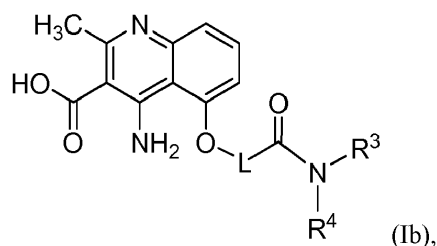
L es alquileo C1 a C 12 o alquileo C1 a C 12 sustituido;

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C1 a C6; o, alternativamente, R<sup>4</sup> y uno o más átomos de L, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R<sup>3</sup> es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros o heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido.

20 En una realización of Fórmula (Ia), L es alquileo C3 a C6 ramificado o cíclico; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>3</sup> es alquilo C3 a C6 ramificado o alquilo C1 a C6 lineal.

En una realización de la Fórmula (I), el compuesto puede estar representado por la Fórmula estructural (Ib):



25 en donde:

L es alquileo C1 a C 12 o alquileo C1 a C12 sustituido;

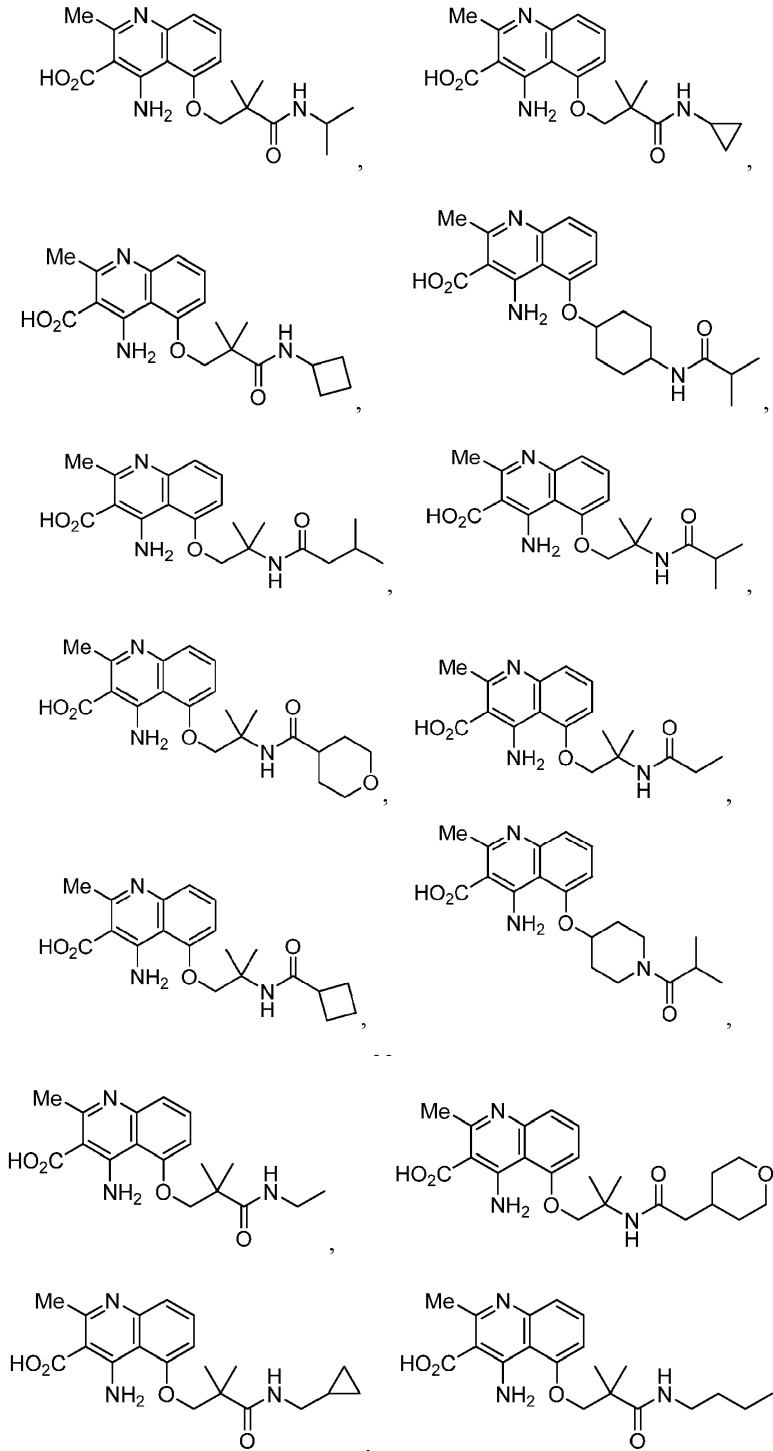
R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C1 a C6; y

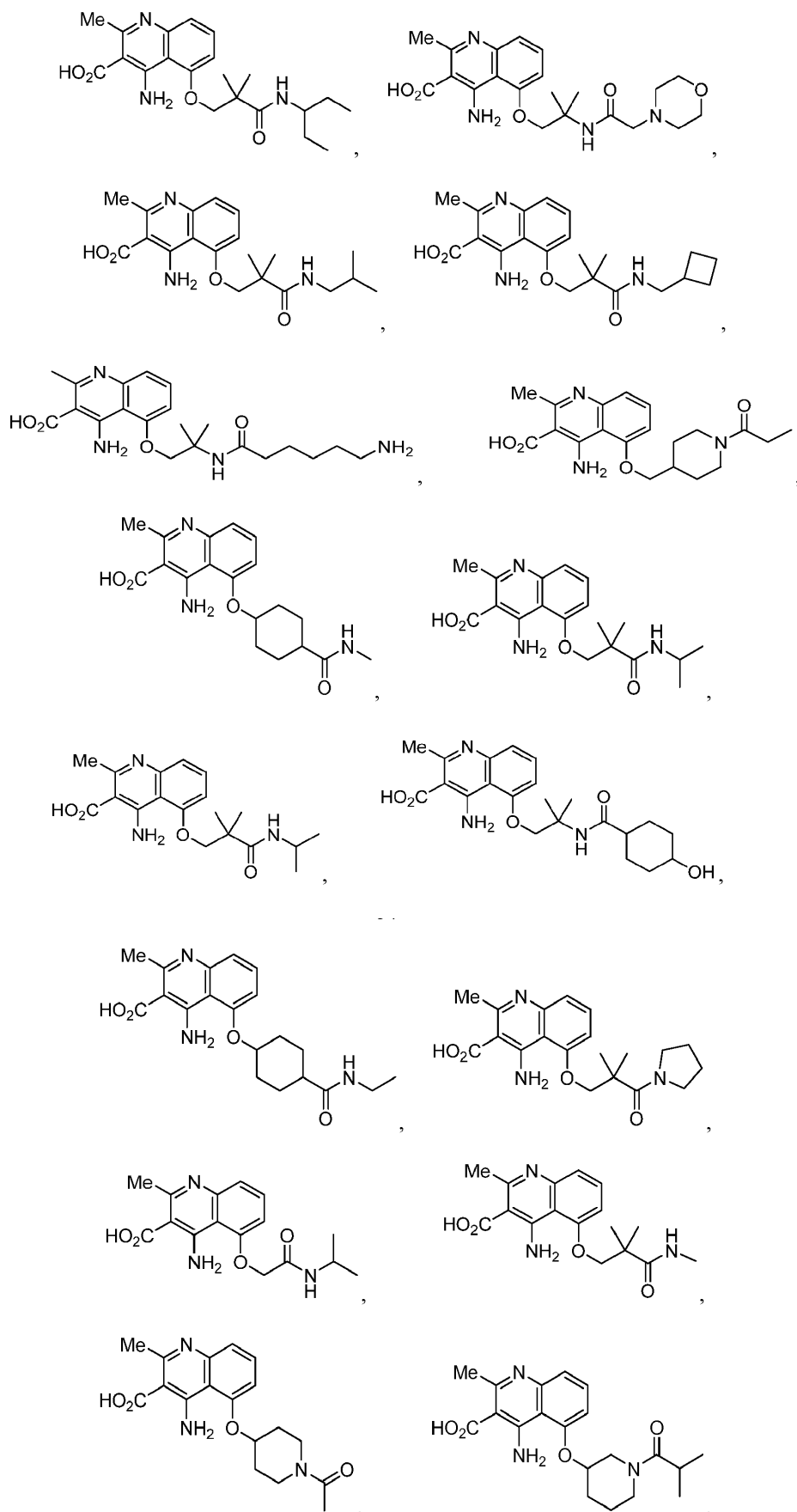
30 R<sup>3</sup> es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido; o, alternativamente, R<sup>4</sup> y uno más átomos de R<sup>3</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

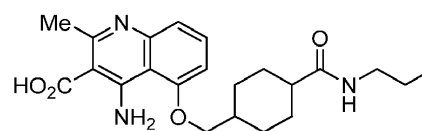
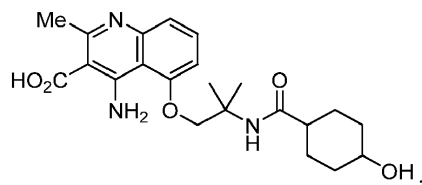
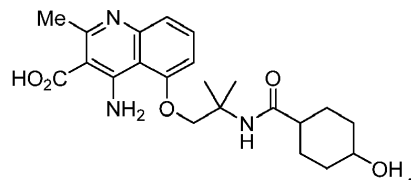
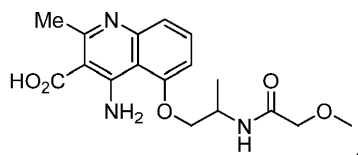
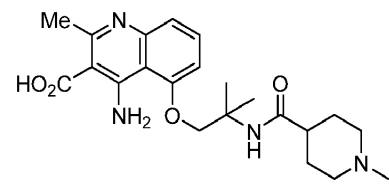
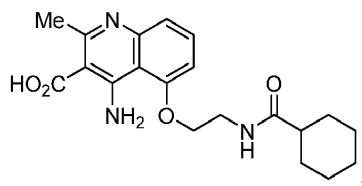
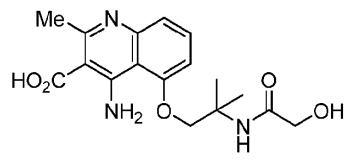
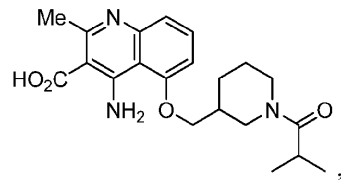
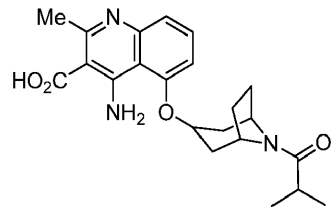
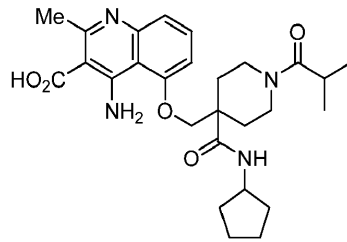
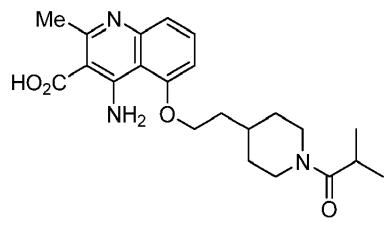
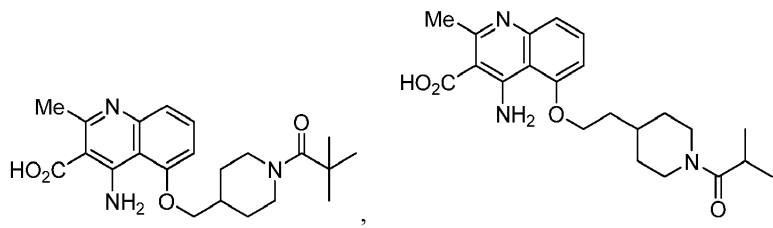
En una realización de la Fórmula (Ib), L es alqueno C1 a C6 lineal o alqueno C3 a C6 ramificado; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>3</sup> es alquilo C1 a C6 lineal o alquilo C3 a C6 ramificado o cíclico.

En ciertas realizaciones específicas de la Fórmula (I), el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

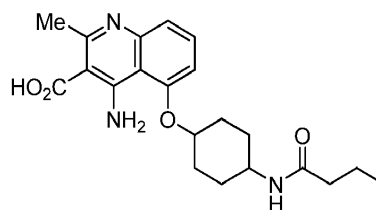
5







y



Composiciones



Los presentes compuestos se pueden usar para uno o más métodos de la presente invención, p. ej., modificar receptores y sus ligandos asociados con un sensación o reacción quimiosensorial o relacionada con la quimiosensorialidad. Según la presente invención, un método para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular la actividad, la estructura, la función, la expresión y/o la modificación de un receptor quimiosensorial así como modular, tratar o tomar una medida profiláctica de una afección, p. ej., una afección fisiológica o patológica, asociada con un receptor quimiosensorial. En general, una afección fisiológica o patológica asociada con un receptor quimiosensorial incluye una afección, una enfermedad o un trastorno asociado con el receptor quimiosensorial y/o su ligando, p. ej., trastornos gastrointestinales, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales funcionales, etc. En una realización, el método incluye incrementar o potenciar el sabor dulce. En otra realización, el método incluye modular un receptor del dulce y/o su ligando expresado en una zona del cuerpo distinta a las papilas gustativas, tal como un órgano interno. En general, los compuestos de la presente invención, individualmente o en combinación, se pueden proporcionar en una composición, tal como, p. ej., una composición ingerible. En una realización, el presente compuesto puede impartir un perfil temporal similar al azúcar y/o un perfil de sabor a una composición edulcorante al combinar uno o más de los presentes compuestos con uno o más edulcorantes en la composición edulcorante. En otra realización, el presente compuesto puede incrementar o potenciar el sabor dulce de una composición al poner en contacto la composición del mismo con uno o más de los presentes compuestos para formar una composición modificada. En otra realización, el presente compuesto puede estar en una composición que modula los receptores del dulce y/o sus ligandos expresados en el cuerpo en una zona distinta a las papilas gustativas.

Los compuestos de Fórmula (I), (Ia) y (Ib) y sus diversos subgéneros y especies, y sus sales y/o solvatos, preferiblemente deben ser comestiblemente aceptables, p. ej., considerarse adecuados para el consumo en alimentos o bebidas desde la perspectiva de dar a composiciones comestibles no modificadas un sabor dulce mejorado y/o agradable, y no deben ser significativamente tóxicos o provocar efectos farmacológicos o toxicológicos desagradables o indeseables sobre un animal o un ser humano a las concentraciones típicas cuando se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

Uno de los métodos para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es tener el compuesto probado y/o evaluado por un grupo de expertos del Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) y declarado como "Generally Recognized As Safe" ("GRAS"). El procedimiento de evaluación FEMA/GRAS para compuestos saborizantes es complejo pero muy conocido por los expertos normales en las especialidades de preparación de productos alimenticios, según se analiza por Smith y cols. en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21", Food Technology, 57(5), pg. 46-59, mayo de 2003, cuyo contenido completo se incorpora por la presente en la presente memoria mediante referencia. Además del grupo de expertos del FEMA, un grupo cualificado independiente de expertos en las disciplinas científicas pertinentes puede ser formado por el fabricante para evaluar la seguridad de un compuesto específico para el estado GRAS. Este procedimiento se conoce como una "autodeterminación del estado GRAS". Otro método para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es obtener una revisión favorable por el WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives, o JECFA. También existen otros métodos de evaluación, tales como una revisión independiente por la agencia reguladora, que generalmente son conocidos por los expertos normales en las especialidades de preparación de productos alimenticios.

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar a sus concentraciones potenciadoras de ligando, p. ej., concentraciones muy bajas del orden de una pocas partes por millón, en combinación con uno o más edulcorantes conocidos, naturales o artificiales, a fin de reducir la concentración del edulcorante conocido requerida para preparar una composición ingerible que tenga el grado de dulzor deseado.

En una realización de la presente invención, los presentes compuestos pueden potenciar el dulzor de un edulcorante bajo un amplio intervalo de pH, p. ej., de pH inferior a pH neutro. El pH inferior y neutro incluye, pero no se limita a, un pH de 2,5 a 8,5; de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 8,0; de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,5; y de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, los presentes compuestos pueden potenciar el dulzor percibido de una concentración fija de un edulcorante en pruebas gustativas a una concentración de compuesto de aproximadamente 50  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M o 10  $\mu$ M a un valor del pH tanto bajo como neutro. En ciertas realizaciones, el factor de potenciación de los presentes compuestos al pH inferior es sustancialmente similar al factor de potenciación de los compuestos a pH neutro. Tal propiedad potenciadora del dulce coherente bajo un amplio intervalo de pH convierten a los presentes compuestos en buenos candidatos para un uso amplio en una gran variedad de alimentos y bebidas.

Edulcorantes conocidos o artificiales comúnmente usados para el uso en estas combinaciones de edulcorantes incluyen pero no se limitan a los edulcorantes sacáricos comunes, p. ej., sacarosa, fructosa, glucosa, y composiciones edulcorantes que comprenden azúcares naturales, tales como jarabe de maíz (incluyendo jarabe de maíz con alto contenido de fructosa) u otros jarabes o concentrados edulcorantes derivados de fuentes naturales de frutas y hortalizas, edulcorantes de "alcohol sacárico" semisintéticos tales como eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, y similares, y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa y alitamo. Los edulcorantes también incluyen ácido cicláamico, mogróside, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, neotamo y otros derivados de aspartamo, glucosa, D-triptófano,

glicina, maltitol, lactitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos dulces basados en *Stevia*, carrelamo y otros edulcorantes basados en guanidina, etc. El término "edulcorantes" también incluye combinaciones de edulcorantes como las divulgadas en la presente memoria.

5 En una realización, el presente compuesto se añade a una composición no comestible o producto no comestible, tales como complementos, productos nutraceuticos, productos alimenticios funcionales (p. ej., cualquier alimento fresco o procesado que se reivindica que tiene propiedades promotoras de la salud y/o preventivas de enfermedad más allá de la función nutricional básica de suministrar nutrientes), un producto farmacéutico, un producto de venta libre (OTC, del inglés over-the-counter), un producto de cuidado oral, productos cosméticos tales como bálsamos labiales edulcorados, y otros productos de cuidado personal.

15 En general, un producto de venta libre (OTC) y un producto de cuidado oral se refieren generalmente a un producto para uso doméstico y/o personal que se puede vender sin prescripción y/o sin una visita a un profesional médico. Ejemplos de los productos OTC incluyen, pero no se limitan a, vitaminas y complementos dietéticos; analgésicos y/o anestésicos tópicos; remedios para la tos, el resfriado y las alergias; antihistamínicos y/o remedios para la alergia; y combinaciones de los mismos. Vitaminas y complementos dietéticos incluyen, pero no se limitan a, vitaminas, complementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, complementos dietéticos, cualesquiera otros productos de o relacionados con o que proporcionan nutrición, y combinaciones de los mismos. Analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualesquiera cremas/pomadas/geles tópicos usados para aliviar molestias y dolores superficiales o profundos, p. ej. dolor muscular; un gel para la dentición; parches con un ingrediente analgésico; y combinaciones de los mismos. Remedios para la tos, el resfriado y las alergias incluyen, pero no se limitan a, descongestivos, remedios para la tos, preparaciones para la faringe, dulces con medicación, antihistamínicos y remedios para la tos, el resfriado y las alergias específicos para niños; y productos combinados. Antihistamínicos y/o remedios para la alergia incluyen, pero no se limitan a, cualesquiera tratamientos sistémicos para la fiebre del heno, alergias nasales, mordeduras y picaduras de insectos. Ejemplos de producto para el cuidado oral incluyen, pero no se limitan a, tiras limpiadoras para la boca, pasta de dientes, cepillos de dientes, colutorios/enjuagues dentales, cuidado de la dentadura, refrescadores bucales, blanqueadores dentales domésticos, dentífricos e hilo dental.

30 En otra realización, los presentes compuestos se añaden a productos o formulaciones alimenticios y de bebida. Ejemplos de productos o formulaciones alimenticios y de bebida incluyen, pero no se limitan a, revestimientos dulces, almibares o glaseados para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de sopas, la categoría de alimentos procesados desecados, la categoría de bebidas, la categoría de comidas preparadas, la categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados refrigerados, la categoría de alimentos de aperitivo, la categoría de artículos horneados, la categoría de repostería, la categoría de productos lácteos, la categoría de los helados, la categoría de comidas de sustitución, la categoría de las pastas y los tallarines y la categoría de las salsas, los aderezos y los condimentos, la categoría de los alimentos infantiles y/o la categoría de los untes.

40 En general, la categoría de las sopas se refiere a sopa enlatada/conservada, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para el propósito de esta definición, sopa o sopas significa un alimento preparado a partir de carne, pollo, pescado, hortalizas, cereales, fruta y otros ingredientes, cocidos en un líquido que puede incluir trozos visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser clara (como un caldo) o espesa (como una sopa de pescado), suave, en puré o con trozos, lista para servir, semicondensada o condensada y se puede servir caliente o fría, como un primer plato o como el segundo plato de una comida o como un aperitivo entre comidas (sorbido como una bebida). La sopa también se puede usar como un ingrediente para preparar otros componentes de comida y puede variar de caldos (consomé) a salsas (sopas a base de crema o queso).

50 La categoría de alimentos deshidratados y culinarios significa habitualmente: (i) productos adyuvantes de cocina tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo fondo concentrado, fondo y productos similares a fondo en cubos prensados, comprimidos o en forma de polvo o granulada, que se venden separadamente como un producto acabado o como un ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas para recetas (independientemente de la tecnología); (ii) productos de soluciones para comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, incluyendo mezclas para sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas preparadas para cocer deshidratadas, preparaciones deshidratadas o ambientales de platos, comidas y entrantes individuales precocinados, incluyendo platos de pasta, patata y arroz; y (iii) productos de decoración de comidas tales como: condimentos, marinados, aderezos para ensaladas, guarniciones de ensaladas, salsas para mojar, productos empanados, mezcla de rebozado, untes estables al almacenamiento, salsas barbacoa, mezclas líquidas para recetas, concentrados, salsas o mezclas para salsas, incluyendo mezclas para recetas para ensalada, vendidos como un producto acabado o como un ingrediente dentro de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

65 La categoría de bebidas significa habitualmente bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, incluyendo pero no limitados a bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas preparadas para beber, formulaciones de concentrados líquidos para preparar bebidas tales como sodas, y mezclas precursoras de

- bebidas en polvo seco. La categoría de bebidas también incluye bebidas alcohólicas, bebidas refrescantes, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero no se limitan a, cerveza, sidra/sidra de pera, FAB, vino y bebidas espirituosas. Las bebidas refrescantes incluyen, pero no se limitan a, bebidas carbonatadas, tales como colas y bebidas carbonatadas diferentes a colas; zumo de frutas, tal como zumo, néctares, bebidas de frutas y bebidas con sabor a fruta; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua de manantial y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o sin gas e incluyen bebidas deportivas, energéticas o elixires; concentrados, tales como concentrados líquidos y en polvo en una medida lista para beber. Las bebidas, calientes o frías, incluyen, pero no se limitan a, café o café con hielo, tal como café fresco, instantáneo y combinado; té o té con hielo, tal como té negro, verde, blanco, azul y té con sabor; y otras bebidas incluyendo polvos, gránulos, bloques o comprimidos con sabor, a base de malta o de plantas mezclados con leche o agua.
- La categoría de alimentos de aperitivo se refiere generalmente a cualquier alimento que pueda ser una comida ligera informal incluyendo, pero no limitado a, aperitivos y barras de aperitivo dulces y salados. Ejemplos de alimento de aperitivo incluyen, pero no se limitan a, aperitivos de fruta, patatas fritas, aperitivos extruidos, tortilla/nachos, palomitas de maíz, pretzels, nueces y otros aperitivos dulces y salados. Ejemplos de barras de aperitivo incluyen, pero no se limitan a, barras de granola/muesli, barras de desayuno, barras energéticas, barras de fruta y otras barras de aperitivo.
- La categoría de artículos horneados se refiere generalmente a cualquier producto comestible cuyo procedimiento de preparación implique la exposición a calor o luz solar excesiva. Ejemplos de artículos horneados incluyen, pero no se limitan a, pan, bollos, galletas, madalenas, cereales, pastas tostadas, pastas, gofres, tortillas, bizcochos, pasteles, rosquillas, tartas, quiches, tortas, cualesquiera alimentos horneados, y cualquier combinación de los mismos.
- La categoría de helados se refiere generalmente a un postre congelado que contiene nata y azúcar y saborizante. Ejemplos de helado incluyen, pero no se limitan a: helados de consumo inmediato; helados para llevar; yogur congelado y helados artesanales; helados a base de soja, avena, habas (p. ej., habas rojas y soja verde) y arroz.
- La categoría de repostería se refiere generalmente a un producto comestible que es de sabor dulce. Ejemplos de artículos de repostería incluyen, pero no se limitan a, caramelos, gelatinas, repostería de chocolate, repostería de azúcar, gominolas, y similares y cualesquiera productos combinados.
- La categoría de comidas de sustitución se refiere generalmente a cualquier alimento destinado a reemplazar a comidas normales, particularmente para personas que tienen problemas de salud o estado físico. Ejemplos de comidas de sustitución incluyen, pero no se limitan a, productos para adelgazar y productos de convalecencia.
- La categoría de las comidas preparadas se refiere generalmente a cualquier alimento que se puede servir como comida sin preparación o procesamiento intensivos. La comida preparada incluye productos a los que el fabricante ya ha añadido "habilidades" de receta, dando como resultado un alto grado de preparación, terminación y comodidad. Ejemplos de comida preparada incluyen, pero no se limitan a, comidas preparadas enlatadas/conservadas, congeladas, secadas y refrigeradas; mezclas para la cena; pizza congelada; pizza refrigerada y ensaladas preparadas.
- La categoría de pasta y tallarines incluye cualesquiera pastas y/o tallarines incluyendo, pero no limitados a, pasta enlatada, secada y refrigerada/fresca; y tallarines normales, instantáneos, refrigerados, congelados y para aperitivo.
- La categoría de alimentos enlatados/conservados incluye, pero no se limita a, carne y productos cárnicos, pescados/mariscos, hortalizas, tomates, judías, frutas, comidas preparadas, sopa, pasta enlatados/conservados, y otros alimentos enlatados/conservados.
- La categoría de alimentos procesados congelados incluye, pero no se limita a, carne roja procesada, pollo procesado, pescado/marisco procesado, hortalizas procesadas, sustitutos de la carne, patatas procesadas, productos horneados, postres, comidas preparadas, pizza, sopa, tallarines congelados, y otros alimentos congelados.
- La categoría de alimentos procesados desecados incluye, pero no se limita a, arroz, mezclas para postre, comidas preparadas secadas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta secada, tallarines normales y tallarines instantáneos.
- La categoría de alimentos procesados refrigerados incluye, pero no se limita a, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco procesados, estuches de almuerzo, frutas frescas cortadas, comidas preparadas, pizza, ensaladas preparadas, sopas, pasta y tallarines frescos.
- La categoría de las salsas, los aderezos y los condimentos incluye, pero no se limita a, pastas y purés de tomate, cubos de fondo/caldo base, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas de soja, salsas para pasta, salsas húmedas/de cocción, salsas secas/mezclas de polvos, ketchup, mayonesa, mostaza,

aderezos para ensaladas, vinagretas, salsas para mojar, productos encurtidos, y otras salsas, aderezos y condimentos.

5 La categoría de alimentos infantiles incluye, pero no se limita a, leche maternizada a base de leche o soja; y alimentos infantiles preparados, desecados y otros.

La categoría de los untes incluye, pero no se limita a, mermeladas y conservas, miel, untes de chocolate, untes basados en frutos secos y untes basados en levadura.

10 La categoría de los productos lácteos se refiere generalmente a un producto comestible producido a partir de leche de mamífero. Ejemplos de producto lácteo incluyen, pero no se limitan a, productos lácteos para beber, queso, yogur y bebidas lácteas agrias, y otros productos lácteos.

15 Ejemplos adicionales de composición comestible, particularmente productos o composiciones alimenticios o de bebida, se proporcionan como sigue. Composiciones comestibles ejemplares incluyen uno o más artículos de repostería, repostería de chocolate, comprimidos, barras de chocolate envasadas individualmente, barritas/cuentas de chocolate en bolsas, surtidos en caja, surtidos en caja estándar, miniaturas con envoltura trenzada, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otra repostería de chocolate, caramelos de menta, caramelos de menta estándar, caramelos de menta el polvo, dulces hervidos, pastillas, caramelos de goma, jaleas y chicles, tofes, caramelos y turrón, repostería con medicación, chupachups, regaliz, otra repostería de azúcar, caramelos de goma, goma de mascar, caramelos de goma con azúcar, caramelos de goma sin azúcar, caramelos de goma funcionales, goma de mascar, pan, pan envasado/industrial, pan no envasado/artesanal, pastas, tortas, tortas envasadas/industriales, tortas no envasadas/artesanales, galletas, bizcochos revestidos con chocolate, bizcochos en forma de sándwich, bizcochos rellenos, bizcochos y galletas salados, sustitutos del pan, cereales para desayuno, cereales listos para comer, cereales de desayuno familiares, copos, muesli, otros cereales, cereales de desayuno para niños, cereales calientes, helado, helado de consumo inmediato, helado de leche en porciones individuales, polos en porciones individuales, helado de leche en envase múltiple, polos en envase múltiple, helado para llevar, helado de leche para llevar, postres de helado, helado a granel, polos para llevar, yogur congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche de larga duración/uht, leche entera de larga duración/uht, leche semidesnatada de larga duración/uht, leche desnatada de larga duración/uht, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada normal, leche condensada con sabor, funcional y otras, bebidas de leche son sabores, bebidas de leche con sabores solo lácteos, bebidas de leche con sabores con zumo de frutas, leche de soja, bebidas de leche agria, bebidas lácteas fermentadas, cremas no lácteas para el café, leche en polvo, bebidas de leche en polvo con sabores, nata, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no untado, queso no procesado, queso no procesado para untar, queso duro, queso duro envasado, queso duro no envasado, yogur, yogur normal/natural, yogur con sabores, yogur de frutas, yogur probiótico, yogur para beber, yogur para beber regular, yogur para beber probiótico, postres refrigerados y estables al almacenamiento, postres lácteos, postres a base de soja, aperitivos refrigerados, queso fresco y requesón, queso fresco y requesón normales, queso fresco y requesón con sabores, queso fresco y requesón salados, aperitivos dulces y salados, aperitivos de fruta, patatas fritas, aperitivos extruidos, tortilla/nachos, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros aperitivos dulces y salados, barras de aperitivo, barras de granola, barras de desayuno, barras energéticas, barras de frutas, otras barras de aperitivo, productos de sustitución de comidas, productos adelgazantes, bebidas de convalecencia, comidas preparadas, comidas preparadas enlatadas, comidas preparadas congeladas, comidas preparadas secadas, comidas preparadas refrigeradas, mezclas para la cena, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta secada, pasta refrigerada/fresca, tallarines, tallarines normales, tallarines instantáneos, tallarines instantáneos en copa/bol, tallarines instantáneos en bolsa, tallarines refrigerados, tallarines para aperitivo, alimentos enlatados, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/marisco enlatado, hortalizas enlatadas, tomates enlatados, judías enlatadas, fruta enlatada, comidas preparadas enlatadas, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, pollo procesado congelado, pescado/marisco procesado congelado, hortalizas procesadas congeladas, sustitutos de carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas cocidas al horno, otros productos de patata horneados, patatas congeladas no tratadas al horno, productos horneados congelados, postres congelados, comidas preparadas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, tallarines congelados, otros alimentos congelados, alimentos desecados, mezclas para postre, comidas preparadas secadas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta secada, tallarines normales, tallarines instantáneos, tallarines instantáneos en copa/bol, tallarines instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado revestido refrigerado, pescado ahumado refrigerado, un estuche de almuerzo refrigerado, comidas preparadas refrigeradas, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta refrigerada/fresca, tallarines refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas para untar, aceites y grasas para untar funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubos de fondo/caldo base, cubos de caldo base, gránulos de caldo de carne, caldos base y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas de polvos, ketchup, mayonesa, mayonesa regular, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas regulares, aderezos para ensaladas bajas en grasa, vinagretas, salsas para mojar,

5 encurtidos, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos infantiles, leche maternizada, leche maternizada estándar, leche maternizado de seguimiento, leche maternizada de crecimiento, leche maternizada hipoalérgica, alimentos infantiles preparados, alimentos infantiles desecados, otros alimentos infantiles, untes, mermeladas y conservas, miel, untes de chocolate, untes basados en frutos secos y untes basados en levadura. Composiciones comestibles ejemplares también incluyen productos de repostería, productos horneados, helados, productos lácteos, aperitivos dulces y salados, barras de aperitivo, productos de sustitución de comidas, comidas preparadas, sopas, pastas, tallarines, alientos enlatados, alimentos congelados, alimentos desecados, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos infantiles o untes o una mezcla de los mismos. Composiciones comestibles ejemplares también incluyen cereales de desayuno, bebidas dulces o composiciones concentradas sólidas o líquidas para preparar 10 bebidas, idealmente a fin de permitir la reducción en la concentración de edulcorantes sacáricos previamente conocidos o edulcorantes artificiales.

15 Típicamente, al menos una cantidad moduladora del receptor del dulce, una cantidad moduladora del ligando del receptor, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad de agente saborizante dulce, una cantidad potenciadora del sabor dulce o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los presentes compuestos se añadirá a la composición ingerible, opcionalmente en presencia de edulcorantes conocidos, p. ej., de modo que la composición ingerible modificada en el sabor dulce tenga un sabor dulce incrementado en comparación con la composición ingerible preparada sin los compuestos de la presente invención, según es juzgado por seres humanos o animales en general, o, en el caso de la prueba de formulaciones, según se juzga por una mayoría de un grupo de 20 al menos ocho probadores del gusto humanos, a través de procedimientos comúnmente conocidos en la especialidad.

25 La concentración de agente saborizante dulce necesaria para modular o mejorar el sabor de la composición ingerible dependerá por supuesto de muchas variables, incluyendo el tipo específico de la composición ingerible y sus varios otros ingredientes, especialmente la presencia de otros agentes saborizantes dulces conocidos y las concentraciones de los mismos, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y las condiciones sanitarias de diversos seres humanos que degustan las composiciones, y el efecto subjetivo del compuesto particular sobre el sabor de tales compuestos quimiosensoriales.

30 Una aplicación de los presentes compuestos es para modular (inducir, potenciar o inhibir) el sabor dulce u otras propiedades gustativas de otros saborizantes dulces naturales o sintéticos, y composiciones ingeribles elaboradas a partir de los mismos. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan o proporcionan en su concentración o concentraciones potenciadoras del ligando. Por ejemplo, típicamente se requeriría un intervalo amplio pero también bajo de concentraciones de los compuestos o las entidades de la presente invención, es decir, 35 de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o intervalos alternativos más estrechos de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,02 ppm a aproximadamente 2 ppm, o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 1 ppm.

40 En una realización, la presente invención proporciona una composición potenciadora del dulce. La composición potenciadora del dulce comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzor, p. ej., una cantidad mejoradora del sabor dulce en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en donde el dulzor es mayor que el dulzor proporcionado por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto. 45

50 En una realización, la presente invención proporciona una composición ingerible que comprende la composición potenciadora del dulce de la presente invención. En ciertas realizaciones, la presente composición ingerible está en la forma de un producto alimenticio o de bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un complemento dietético, un medicamento de venta libre o un producto para el cuidado oral.

55 En una realización, la presente invención proporciona una composición sustitutiva de edulcorante que comprende uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzor, p. ej., en una concentración superior a su concentración potenciadora de ligando en ausencia de un edulcorante, p. ej., sacarosa, distinto al presente compuesto o compuestos.

60 Según otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se proporcionan en una formulación de concentrado saborizante, p. ej., adecuada para el procesamiento posterior para producir un producto listo para usar (es decir, listo para servir). Por "una formulación de concentrado saborizante" se entiende una formulación que se debe reconstituir con uno o más medios diluyentes para convertirse en una composición lista para usar. El término "composición lista para usar" se usa en la presente memoria intercambiamente con "composición ingerible", que indica cualquier sustancia que, bien sola o bien junto con otra sustancia, se puede tomar por boca esté destinada a consumo o no. En una realización, la composición lista para usar incluye una composición que puede ser consumida directamente por un ser humano o un animal. La formulación de concentrado saborizante se usa típicamente al con 65 o diluir mediante uno o más medios diluyentes, p. ej., cualquier ingrediente o producto consumible o ingerible, para impartir o modificar uno o más sabores al medio diluyente. Este procedimiento de uso a menudo se denomina reconstitución. La reconstitución se puede efectuar en un entorno doméstico o un entorno industrial. Por ejemplo, un

concentrado de zumo de fruta congelado puede ser reconstituido con agua u otro medio acuoso por un consumidor en una cocina para obtener la bebida de zumo de frutas lista para usar. En otro ejemplo, un concentrado de jarabe para bebidas refrescantes se puede reconstituir con agua u otro medio acuoso mediante una fabricación a escala industrial para producir bebidas refrescantes listas para usar. Puesto que la formulación de concentrado saborizante tiene el agente saborizante o agente modificador del sabor en una concentración superior que la composición lista para usar, la formulación de concentrado saborizante típicamente no es adecuada para ser consumida directamente sin reconstitución. Existen muchas ventajas en el uso y la producción de una formulación de concentrado saborizante. Por ejemplo, una ventaja es la reducción en el peso y el volumen para el transporte ya que la formulación de concentrado saborizante se puede reconstituir en el momento de la utilización mediante la adición de un disolvente, sólido o líquido adecuado.

En una realización, la formulación de concentrado saborizante comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un portador; y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. El término "como ingrediente modificador del sabor" indica que el compuesto de la presente invención actúa como un agente saborizante o un agente modificador del sabor (tal como un potenciador del sabor) en la formulación. El término "portador" indica una sustancia accesoria habitualmente inactiva, tal como disolventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se usa en combinación con el presente compuesto y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, agua o almidón pueden ser un portador para una formulación de concentrado saborizante. En algunas realizaciones, el portador es el mismo que el medio diluyente para reconstituir la formulación de concentrado saborizante; y en otras realizaciones, el portador es diferente del medio diluyente. El término "portador", según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, un portador ingeriblemente aceptable.

El término "adyuvante" indica un aditivo que complementa, estabiliza, mantiene o potencia la función o eficacia pretendidas del ingrediente activo, tal como el compuesto de la presente invención. En una realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más agente saborizantes. El agente saborizante puede ser de cualquier sabor conocido en la especialidad o por los consumidores, tal como el sabor de chocolate, café, té, moca, vainilla francesa, mantequilla de cacahuete, chai, o combinaciones de los mismos. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes. El uno o más edulcorantes pueden ser cualesquiera de los edulcorantes descritos en esta solicitud. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados proteínicos, sales, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados proteínicos y sales se describen en el documento U.S. 6.468.576.

En una realización, la presente formulación de concentrado saborizante puede estar en una forma seleccionada del grupo que consiste un líquido, incluyendo una solución y una suspensión, un sólido, un material espumoso, una pasta, un gel, una crema y una combinación de los mismos, tal como un líquido que contiene una cierta cantidad de contenido de sólidos. En una realización, la formulación de concentrado saborizante está en la forma de un líquido, incluyendo a de base acuosa y de base no acuosa. La presente formulación de concentrado saborizante puede estar carbonatada o no carbonatada.

La formulación de concentrado saborizante puede comprender además un reductor del punto de congelación, un agente de nucleación o ambos como el al menos un adyuvante. El reductor del punto de congelación es un compuesto o agente ingeriblemente aceptable que puede reducir el punto de congelación de un líquido o disolvente al que se añade el compuesto o agente. Esto es, un líquido o una solución que contiene el reductor del punto de congelación tiene un punto de congelación menor que el líquido o disolvente sin el reductor del punto de congelación. Además de reducir el punto de congelación inicial, el reductor del punto de congelación también puede disminuir la actividad del agua de la formulación de concentrado saborizante. Los ejemplos del reductor del punto de congelación incluyen, pero no se limitan a, carbohidratos, aceites, alcohol étílico, un poliol, p. ej., glicerol, y combinaciones de los mismos. El agente de nucleación indica un compuesto o agente ingeriblemente aceptable que es capaz de facilitar la nucleación. La presencia de un agente de nucleación en la formulación de concentrado saborizante puede mejorar la sensación en boca de los granizados y ayudar a mantener las propiedades físicas u el comportamiento del granizado a temperaturas de congelación al incrementar el número de centros de cristalización de hielo deseables. Ejemplos de agentes de nucleación incluyen, pero no se limitan a, silicato cálcico, carbonato cálcico, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos.

En una realización, la formulación de concentrado saborizante se formula para tener una baja actividad del agua durante una vida útil prolongada. La actividad del agua es la relación de la presión de vapor de agua en una formulación a la presión de vapor de agua pura a la misma temperatura. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene una actividad del agua de menos de aproximadamente 0,85. En otra realización, la formulación de concentrado saborizante tiene una actividad del agua de menos de aproximadamente 0,80. En otra realización, la formulación de concentrado saborizante tiene una actividad del agua de menos de aproximadamente 0,75.

En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 10 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es hasta 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar.

## 20 Utilidades terapéuticas

En un aspecto de la presente divulgación, los presentes compuestos se pueden usar con un propósito terapéutico. Esto es, los presentes compuestos se pueden usar en métodos para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando para alcanzar un efecto terapéutico. Por ejemplo, el presente método incluye modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando expresado en el cuerpo en una zona distinta a las papilas gustativas.

En una realización, el método para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular la expresión, la secreción y/o el nivel funcional de células que expresan T1R asociadas con la producción de hormonas, péptidos o enzimas. En un ejemplo, el método incluye modular el nivel de glucosa, p. ej., se pueden usar inhibidores de un receptor quimiosensorial tal como T1R2 para disminuir el nivel de glucosa (p. ej., absorción de glucosa) en un sujeto. En otro ejemplo, el método incluye modular el nivel de incretinas, p. ej., se puede usar un agonista de un receptor quimiosensorial tal como T1R2 para incrementar el péptido glucagonoide 1 (GLP-1) y así incrementar la producción de insulina. En otro ejemplo más, el método incluye modular la expresión, la secreción y/o el nivel de actividad de hormonas o péptidos producidos por células que expresan T1R o células productoras de hormonas gastrointestinales, p. ej., ligandos para receptores de 5HT (p. ej., serotonina), incretinas (p. ej., GLP-1 y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)), gastrina, secretina, pepsina, colecistocinina, amilasa, grelina, leptina, somatostatina, etc. En otro ejemplo más, el método incluye modular las rutas asociadas con hormonas, péptidos y/o enzimas secretadas por células que expresan T1R.

En otra realización, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular la actividad de células que expresan T1R (p. ej., T1R1, T1R2 o T1R3), p. ej., células hepáticas (p. ej., hepatocitos, células endoteliales, células de Kupffer, células estrelladas, células epiteliales del conducto biliar, etc.), células del corazón (p. ej., células endoteliales, cardíacas y del músculo liso, etc.), células pancreáticas (p. ej., células  $\alpha$ , células  $\beta$ , células  $\delta$ , células PP neurosecretoras, células D1, etc.), células del pezón (p. ej., células epiteliales ductales, etc.), células del estómago (p. ej., células mucosas, células parietales, células principales, células G, células P/D1), células intestinales (p. ej., células enteroendocrinas, células en cepillo, etc.), células de las glándulas salivares (p. ej., células seromucosas, células mucosas, células mioepiteliales, células ductales intercaladas, células ductales estriadas, etc.), células L (p. ej., que expresan GLP-1, etc.), células enterocromafines (p. ej., que expresan serotonina), células enterocromafinoides, células G (p. ej., que expresan gastrina), células D (células  $\delta$ , p. ej., que expresan somatostatina), células I (p. ej., que expresan colecistocinina (CCK), células K (p. ej., que expresan polipéptido inhibidor gástrico), células P/D1 (p. ej., que expresan grelina), células principales (p. ej., que expresan pepsina) y células S (p. ej., que expresan secretina). En un ejemplo, el método incluye incrementar el nivel de expresión de T1R en células que expresan T1R. En otro ejemplo, el método incluye incrementar el nivel de secreción de células que expresan T1R.

En otra realización más, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligandos incluye una modulación, un tratamiento y/o una medida profiláctica de una afección asociada con el sistema gastrointestinal incluyendo sin ninguna limitación afecciones asociados con la movilidad esofágica (p. ej., acalasia cricofaríngea, bolo histérico, acalasia, espasmo esofágico difuso y trastornos motores relacionados, escleroderma que implica al esófago, etc.), trastornos inflamatorios (p. ej., reflujo gastroesofágico y esofagitis, esofagitis infecciosa, etc.), úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastrinoma, úlceras y erosiones por estrés, úlceras y erosiones asociadas con fármacos, gastritis, cáncer esofágico, tumores del estómago, trastornos de la absorción (p. ej., absorción de nutrientes específicos tales como un carbohidrato, una proteína, un aminoácido, una grasa, colesterol y vitaminas hidrosolubles, agua y sodio, calcio, hierro, vitaminas hidrosolubles, etc.), trastornos de hipoabsorción, defectos en la

función mucosa (p. ej., trastornos inflamatorios o infiltrativos, anormalidades bioquímicas o genéticas, trastornos endocrinos y metabólicos, enteropatía de pérdida de proteínas, etc.), enfermedades autoinmunitarias del tracto digestivo (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, etc.), síndrome del intestino irritable, enteropatía inflamatoria, complicaciones de enteropatías inflamatorias, manifestaciones extraintestinales de una enteropatía inflamatoria, trastornos de la movilidad intestinal, trastornos vasculares del intestino, trastornos anorrectales (p. ej., hemorroides, inflamación anal, etc.), cáncer colorrectal, tumores del intestino delgado, cánceres del ano, desarreglos del metabolismo hepático, hiperbilirrubinemia, hepatitis, enfermedad hepática alcohólica y cirrosis, cirrosis biliar, neoplasmas del hígado, enfermedades infiltrativas y metabólicas que afectan al hígado (p. ej., hígado graso, síndrome de Reye, glucogenosis diabética, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Wilson, hemocromatosis), enfermedades de la vesícula biliar y los conductos biliares, trastornos del páncreas (p. ej., pancreatitis, insuficiencia pancreática exocrina, cáncer pancreático, etc.), tumores endocrinos del tracto gastrointestinal y el páncreas, etc.

En otra realización más, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye una modulación, un tratamiento y/o una medida profiláctica de una afección asociada con trastornos metabólicos, p. ej., apetito, peso corporal, toma de alimentos o líquidos o una reacción del sujeto a la toma de alimentos o líquidos, o un estado de saciedad o una percepción del sujeto de un estado de saciedad, toma y regulación de la nutrición (p. ej., desnutrición proteínica-energética, deterioros fisiológicos asociados con desnutrición proteínica-energética, etc.), obesidad, obesidad secundaria (p. ej., hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, insulinoma, trastornos hipotalámicos, etc.), trastornos de la alimentación (p. ej., anorexia nerviosa, bulimia, etc.), deficiencia y exceso de vitaminas, metabolismo de la insulina, diabetes (tipo I y tipo II) y combinaciones de los mismos (p. ej., anormalidades circulatorias, retinopatía, nefropatía diabética, neuropatía diabética, úlceras podales diabéticas, etc.), metabolismo de la glucosa, metabolismo de las grasas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperlipoproteinemias, etc.

En otra realización más, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye una modulación, un tratamiento y/o una medida profiláctica de una afección asociada con trastornos gastrointestinales funcionales, p. ej., en ausencia de una afección patológica particular tal como úlcera péptica y cáncer, un sujeto tiene dispepsia abdominal, p. ej., sensación de distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, reflujo de ácido gástrico o movimiento intestinal anormal (estreñimiento, diarrea y similares), opcionalmente basado en la retención de contenido en el tracto gastrointestinal, especialmente en el estómago. En un ejemplo, los trastornos gastrointestinales funcionales incluyen una afección sin ninguna enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal, pero con uno o más síntomas gastrointestinales reproducibles que afectan a la calidad de vida de un sujeto, p. ej., un ser humano.

Trastornos gastrointestinales funcionales ejemplares incluyen, sin ninguna limitación, dispepsia funcional, afección por reflujo gastroesofágico, gastroparesis diabética, esofagitis por reflujo, disfunción gastrointestinal posoperatoria y similares, náuseas, vómitos, sensación de mareo, ardor de estómago, sensación de distensión abdominal, pesadez de estómago, eructos, contorsión torácica, dolor torácico, incomodidad gástrica, anorexia, disfagia, reflujo de ácido gástrico, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disnea, sensación de ahogo, motivación o nivel de energía bajos, obstrucción faríngea, sensación de sustancia extraña, fatigabilidad fácil, rigidez de nuca, miotonía, sequedad de boca (boca seca, sed, etc.) taquipnea, sensación de quemazón en tracto gastrointestinal, sensación fría de las extremidades, dificultad de concentración, impaciencia, trastornos del sueño, cefalea, malestar general, palpitaciones, sudores nocturnos, ansiedad, mareo, vértigo, sofocos, sudoración excesiva, depresión, etc.

En otra realización adicional más, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye incrementar o promover la digestión, la absorción, el nivel de nutrientes en sangre y/o la movilidad del tracto gastrointestinal en un sujeto, p. ej., promoción del vaciado gástrico (p. ej., depuración del contenido del estómago), reducción de la distensión abdominal en el período postprandial temprano, mejora de la anorexia, etc. En general, tal promoción se puede conseguir bien directamente o bien a través de incrementar la secreción de una entidad reguladora, p. ej., hormonas, etc.

En otra realización adicional más, el método, p. ej., para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye incrementar una o más funciones gastrointestinales de un sujeto, p. ej., para mejorar la calidad de vida o el estado de salud de un sujeto.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un profármaco del mismo, opcionalmente con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un profármaco del mismo; y una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable a fin de proporcionar la forma para la administración apropiada a un paciente.

En una realización, cuando se administran a un paciente, los compuestos de la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables opcionales son estériles. En una realización, el agua es un vehículo preferido cuando un compuesto de la presente invención se administra intravenosamente. También se pueden emplear soluciones



5 salinas y soluciones acuosas se dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, greda, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponadores del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se pueden fabricar por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de modo convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de compuestos de la presente invención en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

15 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para el uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, p. ej., Grosswald y cols., Patente de Estados Unidos N° 5.698.155). Se han descrito en la especialidad otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª Edición, 2000).

20 Para la administración tópica, un compuesto de la presente invención se puede formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como se sabe bien en la especialidad.

25 Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar. Las formulaciones sistémicas se pueden elaborar en combinación con un agente activo adicional que mejora la depuración mucociliar del moco de las vías respiratorias o reduce la viscosidad del moco. Estos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, bloqueantes de canales de sodio, antibióticos, N-acetilcisteína, homocisteína y fosfolípidos.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se formulan según procedimientos habituales como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, los compuestos de la presente invención para la administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Para la inyección, un compuesto de la presente invención se puede formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones acuosos fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Cuando sea necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente solubilizante.

35 Las composiciones farmacéuticas para la administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el punto de inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran bien separadamente o bien mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente cerrado tal como una ampolla o una bolsita que indique la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto de la presente invención se administra mediante infusión, se puede distribuir, por ejemplo, con una botella para infusión que contiene agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica. Cuando el compuesto de la presente invención se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

40 Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se vaya a atravesar. Estos penetrantes generalmente se conocen en la especialidad.

45 Las composiciones farmacéuticas para el aporte oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como hierbabuena, aceite de gaulteria, o agentes colorantes cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al .

50 Por otra parte, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones farmacéuticas pueden estar revestidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de ese modo una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos de la

5 presente invención administrados oralmente. En estos últimos escenarios, fluido procedente del ambiente que rodea la cápsula es embebido por el compuesto accionado, que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una abertura. Estos escenarios de aporte pueden proporcionar un perfil de aporte esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles agudos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede

10 usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc. Tales vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica.

10 Para preparaciones líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, portadores, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (p. ej., propilenglicol), polialquilenglicoles (p. ej., polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (p. ej., acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 5,0 mM a aproximadamente 50,0 mM), etc. Adicionalmente, se pueden añadir agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

15 Para la administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc. formuladas de modo convencional.

20 Las formulaciones farmacológicas líquidas adecuadas para el uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como un alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones líquidas de fármaco para el uso en dispositivos de aerosolización son conocidos por los

25 expertos en la especialidad (véanse, p. ej., Biesalski, Patente de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, Patente de Estados Unidos N° 5.556.611).

30 Un compuesto de la presente invención también se puede formular en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases para supositorios convencional tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

35 Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la presente invención también se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados pocos solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

40 Un compuesto de la presente invención, y/o una composición farmacéutica del mismo, generalmente se usará en una cantidad eficaz para alcanzar el uso pretendido. Para el uso para tratar o prevenir enfermedades o trastornos, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.

45 La cantidad de un compuesto de la presente invención será eficaz en el tratamiento de un trastorno o una afección particular divulgados en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o la afección y se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la especialidad. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto de la presente invención administrada, por supuesto, dependerá de, entre otros factores, el sujeto que se trate, el peso del sujeto, la gravedad de la dolencia, el modo de administración y el juicio del médico a cargo.

50 Por ejemplo, la dosificación se puede aportar en una composición farmacéutica mediante una sola administración, mediante múltiples aplicaciones o liberación controlada. En alguna realización, los compuestos de la presente invención se aportan mediante administración oral de liberación sostenida. La dosificación se puede repetir intermitentemente, se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar tanto como se requiera para el tratamiento eficaz del estado de enfermedad o trastorno.

55 Los intervalos de dosificación adecuados para la administración oral dependen de la potencia, pero generalmente están entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente mediante métodos conocidos por el experto normal en la especialidad.

60 Intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Intervalos de dosificación adecuados para la administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios contienen generalmente de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal y

comprenden el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso. Las dosificaciones recomendadas para la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba in vitro o con modelos en animales. Tales modelos en animales y sistemas son muy conocidos en la especialidad.

En una realización, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención descrito en la presente memoria proporcionará un beneficio terapéutico sin provocar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la presente invención se puede determinar usando procedimiento farmacéuticos estándar y puede ser fácilmente determinada por el experto. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de la presente invención preferiblemente exhibirá índice terapéuticos particularmente altos para tratar enfermedades y trastornos. La dosificación de un compuesto de la presente invención descrito en la presente memoria preferiblemente estará dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen una dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación los compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden usar en una terapia combinada con al menos otro agente. El compuesto de la presente invención y/o la composición farmacéutica del mismo y el otro agente pueden actuar aditivamente o, más preferiblemente, sinérgicamente. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo se administra simultáneamente con la administración de otro agente, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica que el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica diferente. En otras realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención se administran antes o después de la administración de otro agente.

## Preparaciones

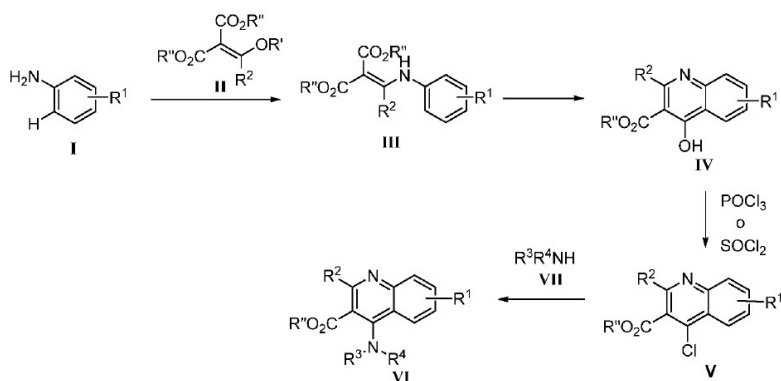
Las materias primas usadas para preparar los compuestos de la invención, es decir las diversas subclases estructurales y especies de los compuestos de los precursores sintéticos de los presentes compuestos de Fórmula (I), a menudo con compuestos conocidos, o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos descritos en la bibliografía, o están disponibles comercialmente de diversas especies muy conocidas por los expertos en la especialidad, tales como, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri USA y sus empresas subsidiarias Fluka y Riedel-de Haen, en sus otras varias oficinas de todo el mundo, y otros proveedores químicos muy conocidos tales como Fisher Scientific, TCI America de Filadelfia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de Los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de South San Francisco, CA y ASDI Biosciences de Newark, DE.

Se sabe que los expertos en la especialidad de la química orgánicas pueden llevar a cabo fácilmente la síntesis de muchas materias primas y manipulaciones posteriores sin más indicaciones, esto es, está dentro del alcance y la práctica del experto llevar a cabo muchas manipulaciones deseadas. Estas incluyen la reducción de compuestos carbonílicos hasta sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación, saponificación, nitraciones, hidrogenaciones, aminación reductiva y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándar tales como March's Advanced Organic Chemistry (3ª Edición, 1985, Wiley-Interscience, Nueva York), Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis, y en los diversos volúmenes y ediciones de Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), y similares. Muchos métodos generales para la preparación de materias primas que comprenden anillos heterocíclicos, heteroarílicos y arílicos diversamente sustituidos (los precursores de Ar,  $hAr^1$  y/o  $hAr^2$ ) se pueden encontrar en Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), cuyos diversos volúmenes y ediciones están disponibles de Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

El experto también apreciará fácilmente que ciertas reacciones se llevan mejor a cabo cuando otra funcionalidad está enmascarada o protegida en la molécula, evitando así cualesquiera reacciones secundarias no deseables y/o incrementando el rendimiento de la reacción. A menudo, el experto utiliza grupos protectores para conseguir estos rendimientos incrementados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están totalmente dentro del alcance del experto. Ejemplos de muchas de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons (1999).

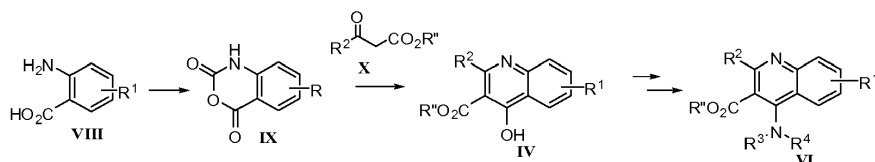
Algunos métodos sintéticos ejemplares para preparar los presentes compuestos se ilustran en los Esquemas 1 a 3 posteriores.

Esquema 1: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de anilinas sustituidas (I)



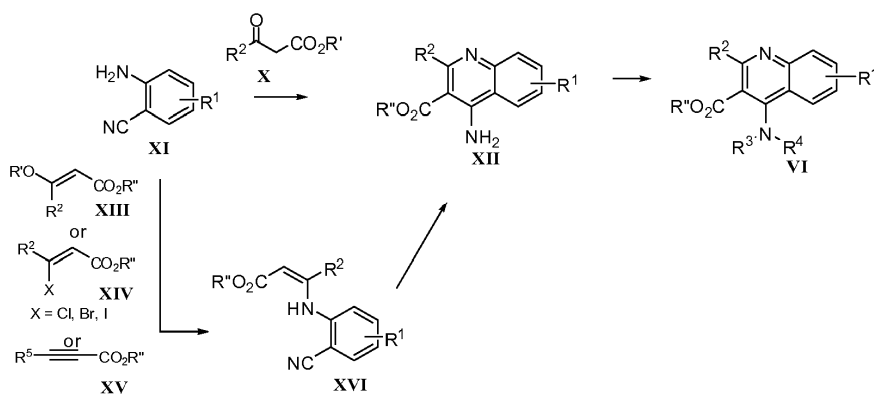
- 5 Según se muestran en el Esquema 1, se pueden preparar derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) al hacer reaccionar las anilinas correspondientes I con 2-(alcoximetilen)malonatos II seguido por ciclación de los productos intermedios III bajo temperatura elevada para proporcionar los productos intermedios hidroxilados IV que se pueden tratar con POCl<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar los derivados de cloruro correspondientes V que se pueden tratar adicionalmente con amoníaco o aminas para dar las aminoquinolininas VI deseadas. (Kamal, A. y cols. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2021-2029; Fryer, R. I. y cols. J. Med. Chem. 1993, 36, 1669-1673; Bi, Y. y cols. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1577-1580; Li, S. Y. y cols. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 7370-7376. Koga, H. y cols. J. Med. Chem. 1980, 23, 1358-1363.)
- 10

Esquema 2: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de derivados de ácido 2-aminobenzoico sustituidos (VIII)



- 15 También se pueden preparar derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) al hacer reaccionar los correspondientes ácidos 2-aminobenzoicos VIII con fosgeno o un equivalente para proporcionar los anhídridos isatoicos IX que se pueden hacer reaccionar adicionalmente con X para dar los derivados IV (Mai, A. y cols. J. Med. Chem. 2006, 49, 6897-6907. Beutner, G. L. y cols. J. Org. Chem. 2007, 72, 7058-7061, y las referencias citadas en las mismas.), que se pueden convertir en VI según se describe en el Esquema 1.

- 20 Esquema 3: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de derivados de 2-aminobenzonitrilo sustituidos (XI)

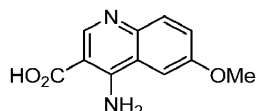


Alternativamente, derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) se pueden preparar al hacer reaccionar los correspondientes aminobenzonitrilos XI y X para proporcionar los aminoderivados XII (Sestili, I. y cols. Eur. J. Med. Chem. 2004, 39, 1047-1057. Doucet-Personeni, C. y cols. J. Med. Chem. 2001, 44, 3203-3215. Veronese, A. C. y cols. Tetrahedron 1995, 51, 12277-12284, y las referencias citadas en las mismas) que se pueden alquilar adicionalmente para dar las aminoquinolinas sustituidas VI según se muestra en el Esquema 3. También se pueden preparar las aminoquinolinas XII a través de una adición de Michael de los 2-aminobenzonitrilos XI hasta diversos derivados de carboxilato  $\alpha,\beta$ -insaturados XIII, XIV o XV para proporcionar los aductos XVI (MacNab, H. y cols. Synthesis 2009, 2171-2174. Vicario, J. L. Synthesis 2007, 2065-2092, y las referencias citadas allí) que se pueden ciclar adicionalmente para dar las aminoquinolinas XII (Han, G. F. y cols. Synth. Commun. 2009, 39, 2492-2505. Tabarrini, O. y cols. Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2921-2928. Shutske, G. M. y cols. J. Med. Chem. 1989, 32, 1805-1813, y las referencias citadas allí).

### Ejemplos

Habiendo descrito ahora generalmente la invención, la misma se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitativas. Se entiende que se pueden realizar diversas modificaciones y cambios en las realizaciones ejemplares divulgadas en la presente memoria sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

Ejemplo A: ácido 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxílico



Se añadió NaOH acuoso (2,0 N, 5,0 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Aa, 1,23 g, 5,0 mmol) en EtOH (20,0 ml). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. A continuación, la solución se filtró y se lavó con agua. El filtrado se enfrió hasta 0°C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N hasta pH 7. La mayoría del EtOH se retiró bajo presión reducida y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe as como un sólido blancuzco (1,01 g, 93%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (s, 3H), 7,40 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H). MS 219 (MH $^+$ ).

Ejemplo Aa: 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ab, 796 mg, 3,0 mmol) y amoníaco (solución acuosa al 25%, 10 ml) en isopropanol (40 ml) se agitó a 110°C en un reactor a presión durante la noche. A continuación, la mayoría del disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blancuzco (680 mg, 92%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,77 (s, 1H). MS 247 (MH $^+$ ).

Ejemplo Ab: 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

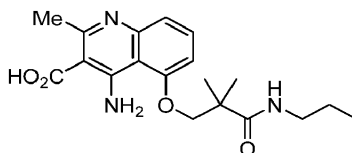
Una solución de 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ac, 1,24 g, 5,0 mmol) en POCl $_3$  se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se desactivó cuidadosamente con hielo y se neutralizó con NaOH 2,0 N hasta pH 7. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (1,29 g, 97%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). MS 266, 268 (MH $^+$ ).

Ejemplo Ac: 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-metoxianilina (12,3 g, 100 mmol) y 2-(etoximetil)malonato de dietilo (21,6 g, 100 mmol) se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante 4 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió Ph $_2$ O (100 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 260°C bajo nitrógeno durante 8 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo al 25% en hexanos y se secó bajo vacío para dar 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (4,21 g, 17%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,19 (c, J =

7,0 Hz, 2H), 7,32 (dd,  $J = 3,2, 9,6$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). MS 248 ( $MH^+$ ).

Ejemplo B: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

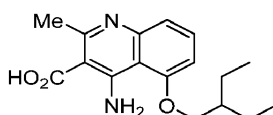


5 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ba) as como un sólido blancuzco (41%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,73 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,33-1,42 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,89 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,85 (s a, 1H), 12,28 (s a, 1H), 12,78 (s a, 1H). MS 360 ( $MH^+$ ).

Ejemplo Ba: 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

15 Se añadió  $SnCl_4$  (2,61 g, 10,0 mmol) gota a gota a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una solución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (Tachdjian, C. y cols. PCT Int. Appl. 2008, WO 2008154221, 1,38 g, 5,0 mmol) y acetato de etilo (0,66 g, 5,0 mmol) en tolueno seco (150 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h adicionales. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se añadió NaOH acuoso (2 N) a temperatura ambiente hasta pH >8. La solución se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0,5% en EtOAc) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blancuzco (1,63 g, 84%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,73 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,31 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). MS 388 ( $MH^+$ ).

Ejemplo C: ácido 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



25 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ca) como un sólido blanco (45%). P.f.: 145-151°C.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J = 8$  Hz, 6H), 1,48-1,41, (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H), 13,91 (s a, 1H). MS 303 ( $MH^+$ ).

Ejemplo Ca: 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

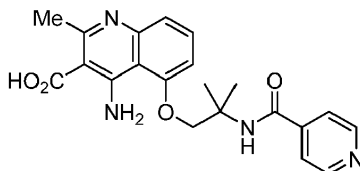
30 Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de 2-amino-6-(2-etilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo Cb) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco (89%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J = 8$  Hz, 6H), 1,32 (t,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,08 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 4,31 (c,  $J = 8$  Hz, 2H), 6,92 (dd,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H). MS 331 ( $MH^+$ ).

Ejemplo Cb: 2-amino-6-(2-etilbutoxi)benzonitrilo

40 Se añadió cuidadosamente NaH (60% en aceite mineral, 480 mg, 12,0 mmol) en pequeñas porciones a 0°C bajo nitrógeno a una solución de 2-etilbutan-1-ol (1,02 g, 10,0 mmol) en THF seco (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo nitrógeno durante 2 h. Se añadió 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (1,36 g, 10,0 mmol) a esta solución y la solución de reacción se agitó a 0°C - TA durante 2 h, y a continuación a 65°C durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se desactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se

evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20% en hexanos) para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,29 g, 59%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (t,  $J = 8$  Hz, 6H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,73- 1,65 (m, 1H), 3,90 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 4,10 (s a, 2H), 6,25 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,20 (t,  $J = 8$  Hz, 1H).

5 Ejemplo D: ácido 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Da) como un sólido blanco (67%). P.f.: 195-198°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,51 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,07 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 1, 8$  Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (dd,  $J = 1, 8$  Hz, 2H), 8,76 (s a, 1H), 12,19 (s a, 1H), 12,85 (s a, 1H). MS 395 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Da: etilo 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se añadió ácido isonicotínico (504 mg, 4,10 mmol), seguido por EDCI (783 mg, 4,10 mmol), HOBt (554 mg, 4,10 mmol) y trietilamina (414 mg, 4,10 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una solución de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db, 1,0 g, 3,15 mmol) en DMF seca (20 ml). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). La capa acuosa se basificó con 2N NaOH hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en diclorometano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (1,1 g, 83%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J = 4$  Hz, 3H), 1,51 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 4,28 (c,  $J = 4$  Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,93 (dd,  $J = 1, 8$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 1, 8$  Hz, 2H), 7,52 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 2, 4$  Hz, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,67 (dd,  $J = 2, 4$  Hz, 2H). MS 423 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Db: 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo Dc) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo-pardo (91%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,15 (s, 6H), 1,31 (t,  $J = 4$  Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,31 (c,  $J = 4$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,38 (s a, 2H). MS 318 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Dc: 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

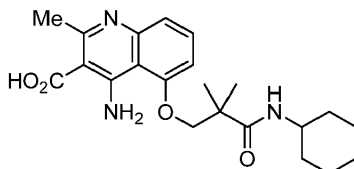
Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (24,7 g, 294 mmol), seguido por (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (44,0 g, 176 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-amino-6-(2-amino-2-metilpropoxi)benzonitrilo (Ejemplo Dd, 30,5 g, 148,6 mmol) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 400 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el aceite en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 0-60% en hexano) para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (44,8 g, 89%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,30 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,32 (dd,  $J = 0,8, 8,4$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 6H). MS 340 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Dd: 2-amino-6-(2-amino-2-metilpropoxi)benzonitrilo

Se añadió NaH (6,8 g, 161 mmol, 60% en aceite mineral) en pequeñas porciones a 0°C bajo nitrógeno a una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (14,4 g, 161 mmol) en THF anhidro (150 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La solución se enfrió hasta 0°C de nuevo y se añadió gota a gota a esta solución una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 147 mmol) en THF anhidro (50 ml). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó cuidadosamente con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (23,4 g 71%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,08 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,13 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H). MS 236 ( $\text{MH}^+$ ).

- 5 Ejemplo E: ácido 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ea) como un sólido blancuzco (13%). MS 400 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Ea: 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- 10 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) y ciclohexanamina como un sólido amarillo-pardo (46%). MS 428 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Eb: ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico

Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-propanoato de bencilo (Ejemplo Ec) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido pardo (80%). MS 192 ( $\text{MH}^+$ ).

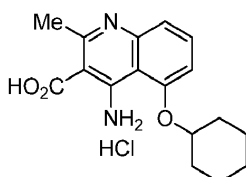
- 15 Ejemplo Ec: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato

Se añadió polvo de hierro (158 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Ejemplo Ed, 200 mg, 0,56 mmol) en AcOH (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con AcOEt. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y salmuera, a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40% en hexanos) para dar un compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (187 mg, 100%). MS 325 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Ed: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo

Se añadió cuidadosamente NaH (60% en aceite mineral, 3,5 g, 87,5 mmol) en pequeñas porciones a  $0^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno a una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Yang, D. y cols. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9966, 6,68 g, 32,1 mmol) en THF seco (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno durante 2 h. Se añadió 2,6-dinitrobenzotrilo (6,19 g, 32,1 mmol) a esta solución y la solución de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  - TA bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo (Eluyente: EtOAc al 20% en hexanos) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido pardo (10,0 g, 87%). MS 355 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo F: hidrocloreto de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

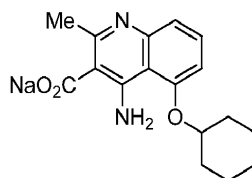


35 Se añadió solución 1,25 M de HCl en etanol (2,93 ml, 3,66 mmol) a una suspensión de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo H, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (10 ml). La solución transparente se agitó durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad para proporcionar hidrocloreto de ácido 4-amino-5-



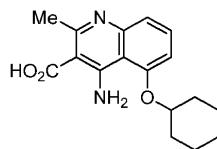
(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (1,12 g, 100%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,30 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 5H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 4,78-4,82 (m, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,30 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H). MS 301 ( $\text{MH}^+$ -HCl).

5 Ejemplo G: 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato sódico



10 Se añadió una solución de  $\text{NaHCO}_3$  (294 mg, 3,50 mmol) en agua (15 ml) a una solución de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo H, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó y se calentó hasta  $60^\circ\text{C}$  hasta que la solución se volvía transparente y a continuación se evaporó hasta sequedad para proporcionar 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato sódico (1,07 g, 100%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,25-1,45 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,53-1,72 (m, 5H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,87-6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 301 ( $\text{MH}^+$ +H-Na).

Ejemplo H: ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



15 Se añadió una solución de NaOH (33,5 g, 0,837 mol) en agua (200 ml) a temperatura ambiente una solución de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Ha, 110 g, 0,335 mol) en EtOH (450 ml). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La solución de reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se neutralizó cuidadosamente con HCl 4 N hasta pH 7. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para retirar la mayoría del EtOH. El precipitado se recogió mediante filtración y se redisolvió en EtOH (4 l) a  $65^\circ\text{C}$  y se trató con carbón vegetal activado (5 g) durante 0,5 h. El carbón vegetal se retiró mediante filtración sobre celita y el filtrado se concentró. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (100 g, 99%). P.f.:  $220,0-221,5^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28-1,72 (m, 8H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 4,69-4,71 (m, 1H), 7,10-7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 12,80 (s a, 1H). MS 301 ( $\text{MH}^+$ ). Análisis elemental calculado (encontrado) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 67,98% (67,74%); H, 6,71% (7,01%); N, 9,33% (9,40%).

Ejemplo Ha: 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

30 Una solución de 3-oxobutanoato de etilo (29,9 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (200 ml) se añadió a una solución de 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzocnitrilo (Ejemplo Hb, 49,8 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (1.000 ml) bajo nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 3 l que se descansa en un baño de aceite a temperatura ambiente. Se añadió lentamente  $\text{SnCl}_4$  (53,9 ml, 0,461 mol) a lo largo de un período de aproximadamente 1 h. La temperatura del baño de aceite se elevó a continuación hasta  $110^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2,5 h. A continuación se enfrió hasta  $5^\circ\text{C}$ , todavía bajo nitrógeno, y el tolueno se separó por decantación del aceite viscoso inmiscible en el fondo del matraz. El aceite viscoso se concentró adicionalmente bajo vacío a  $60^\circ\text{C}$ , se redisolvió en acetato de etilo a ebullición (1 l) y se transfirió a un matraz de Erlenmeyer de 4 litros. La solución se diluyó con más EtOAc (1,5 l), se enfrió hasta  $-15^\circ\text{C}$  y se neutralizó con NaOH (3 N, 500 ml). La capa orgánica se separó y la emulsión acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las sales de estaño insolubles se separaron por filtración de la capa acuosa, a continuación tanto las sales como el filtrado acuoso se lavaron una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron y se hicieron pasar a través de una columna de sílice usando acetato de etilo del 0% al 60% en hexanos. El producto se purificó mediante cristalización en EtOAc para dar el compuesto del epígrafe as como un sólido blancuzco (64,3 g, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28-1,34 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,37-1,45 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,28-4,33(c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,95-6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s a, 2H). MS 329 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo Hb: 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

Se añadió NaH (7,6 g, 40% en aceite mineral, 0,191 mol) en pequeñas porciones a 0°C bajo nitrógeno a una solución de ciclohexanol (19,1 g, 0,191 mol) en THF anhidro (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 0,15 mol) en THF anhidro (150 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y la mayoría del THF se retiró bajo presión reducida. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción concentrada seguido por EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-30% en hexanos para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo como un aceite amarillo claro (17,9 g, 56%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32-1,43 (m, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 4,31-4,36 (m, 3H), 6,23-6,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 329 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo Hb: 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

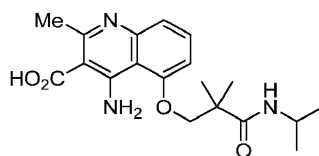
Método alternativo a): Se añadió polvo de hierro (34,0 g, 0,61 mol) en una porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una solución de 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo Hc, 50,0 g, 0,20 mol) en THF/AcOH (1:1 en volumen, 500 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 min. bajo nitrógeno y se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (2 l). El precipitado que se formaba se separó por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (2 X 300 ml), NaOH acuoso (1,0 N, 2 X 300 ml), solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo como un aceite amarillo claro (45,0 g, 94%), que se solidificaba después del almacenamiento durante la noche a temperatura ambiente.

Método alternativo b): Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l se purgó en primer lugar con nitrógeno. A continuación, se añadió Pd al 10%/C (2,81 g) bajo nitrógeno, seguido sucesivamente por 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo Hc, 43,2 g, 0,175 mol), metanol anhidro (389 ml) y ácido acético (80,4 ml). Se montaron un condensador de reflujo, un embudo de goteo que contenía una solución de formiato amónico (49,8 g, 0,790 mol) en metanol anhidro (498 ml), un termómetro, entrada de nitrógeno y salida de nitrógeno. Se añadió a temperatura ambiente una solución de formiato amónico (75 ml), a continuación la reacción se calentó lentamente hasta un máximo de 42°C. La mezcla se comprobó cuidadosamente hasta que se observaba el inicio de la reacción (de producía un desprendimiento de gas con una exoterma de alrededor de 10°C). El inicio de la reacción a menudo empleaba hasta 40 minutos antes de empezar. El resto de la solución de formiato amónico se añadió a continuación a una velocidad que mantenía una temperatura de reacción interna de 40°C a 48°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos a 45°C, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El Pd/C se separó por filtración usando un filtro de Teflon y el disolvente se evaporó. Se añadió agua de hielo (1 l) al residuo, a continuación el agua se decantó y se descartó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, a continuación solución saturada de bicarbonato sódico, a continuación se secó con sulfato magnésico y se concentró. A continuación, el producto se purificó sobre gel de sílice usando DCM isocrático para dar el producto como un aceite amarillo (31,5 g, 83%).

Ejemplo Hc: 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (20,3 gramos, 0,508 mol) a -40°C bajo nitrógeno a una solución de ciclohexanol (46,8 gramos, 0,467 mol) en THF anhidro (1 L). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 hora. A continuación, se enfrió hasta -55°C y se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (78,4 g, 0,406 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se enfrió hasta -20°C y se añadió ácido cítrico (23,4 gramos, 0,122 mol). A continuación, la mezcla se vertió en agua de hielo (5 l) que contenía ácido cítrico (7,8 g, 0,041 mol), se agitó durante 15 minutos y el producto precipitado se recogió mediante filtración. El producto en bruto se recrystalizó en isopropanol (750 ml, se calentó hasta ebullición, a continuación se enfrió hasta 0°C), se filtró, se lavó con isopropanol (300 ml), a continuación se secó al aire para dar 84,4 g de sólido amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano (169 ml) y se filtró a través de un taco de alúmina para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (83,2 g, 83,2%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,4 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H).

Ejemplo 1: ácido 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se añadió solución acuosa de NaOH (2,0 N, 46 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1a, 14,0 g, 36,2 mmol) en EtOH (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La solución resultante se neutralizó a 0°C hasta pH 7 con HCl 6 N y se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en EtOH (400 ml) y agua (25 ml) y se trató con carbón vegetal (200 mg) a 65°C durante 30 minutos. Después de la retirada del carbón vegetal mediante filtración, el filtrado se concentró y el sólido blanco resultante se purificó mediante recristalización en EtOH/H<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío a 70°C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (11,5 g, 89%). P.f.: 216-218°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 12,78 (s, 1H). MS 360 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 1a: 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Método A: se añadió gota a gota SnCl<sub>4</sub> (9,66 ml, 82,55 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una solución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-isopropil-2,2-dimetil-propanamida (Ejemplo 1b, 11,35 g, 41,27 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (5,2 ml, 41,27 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (110 ml) y tolueno (110 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y se neutralizó a 0°C hasta pH 8 con NaOH 6 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna Biotage SP-1, 40S x4 eluyendo con MeOH al 0-5% en diclorometano, y se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco crema (14,0 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,31 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 3H), 8,09 (s, 2H). MS 388 (MH<sup>+</sup>).

Método B: se añadió FeCl<sub>3</sub> anhidro (6,5 g, 40 mmol, 1,1 eq.) a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una solución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-isopropil-2,2-dimetil-propanamida (Ejemplo 1b, 10,0 g, 36,4 mmol) en 3-oxobutanoato de etilo (110 ml, 874 mmol, 24 eq.). La mezcla de reacción negra se agitó durante 2 h a 110°C. El exceso de 3-oxobutanoato de etilo se evaporó giratoriamente a 80°C. La mezcla espesa resultante se disolvió en EtOAc (200 ml). Se añadió lentamente a 0°C una solución acuosa de NaOH (15%) (80 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5-10% en DCM, y se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del epígrafe as como un sólido blancuzco (5,57 g, 40%).

Ejemplo 1b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-isopropil-2,2-dimetilpropanamida

Se añadió en porciones NaH (60% en aceite mineral, 1,41 g, 35,37 mmol) a 0°C bajo nitrógeno a una solución de 3-hidroxi-N-isopropil-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 1c, 5,12 g, 32,15 mmol) en THF seco (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante aproximadamente 30 minutos hasta que cesaba el burbujeo. Se añadió 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (4,38 g, 32,15 mmol) y la solución se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó lentamente con agua a 0°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó consecutivamente con salmuera y agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante recristalización en EtOAc/hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólidos cristalino blanco (4,4 g, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,32 (s, 6H), 3,94(s, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 276 (MH<sup>+</sup>).

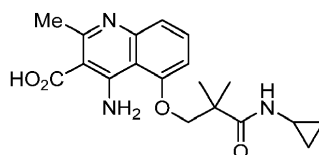
Ejemplo 1c: 3-hidroxi-N-isopropil-2,2-dimetilpropanamida

Método A: se añadieron 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (66,0 g, 0,5 mol) y propan-2-amina (59,1 g, 1,0 mol) a temperatura ambiente a un reactor de Parr. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 190°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó sucesivamente con salmuera (5X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno seco (100 ml X 2) para dar el compuesto del

epígrafe como un aceite incoloro (38,76 g, 49%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (s, 6H), 1,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 3,32 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,83 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H). MS 160 ( $\text{MH}^+$ ).

5 Método B: se añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (22,0 g, 113 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17,3 g, 113 mmol) y trietilamina (16 ml, 113 mmol) a una solución de propan-2-amina (9,7 ml, 113,0 mmol) y ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (11,1 g, 94,2 mmol) en diclorometano (500 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en bruto se concentró en el evaporador giratorio. El residuo se recogió en EtOAc and y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera y agua. La capa orgánicas se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe como un aceite transparente (5,12 g, 34%). MS 160 ( $\text{MH}^+$ ).

10 Ejemplo 2: ácido 4-amino-5-(3-(ciclopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

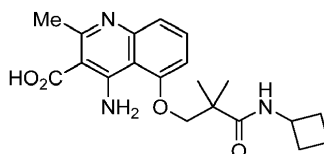


15 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(ciclopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 2a) como un sólido blanco (60%). P.f.: 227-229°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,40-0,44 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,75 (s a, 1H), 12,25 (s a, 1H), 12,77 (s a, 1H). MS 358 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 2a: 4-amino-5-(3-(ciclopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

20 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclopropanamina como un sólido amarillo claro (64%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,14-0,45 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,62-2,65 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,35 (c,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,53 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,09 (s, 2H). MS 386 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 3: ácido 4-amino-5-(3-(ciclobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



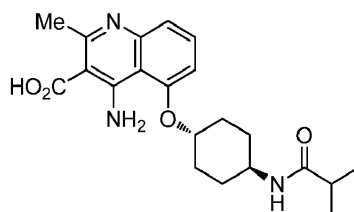
25 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(ciclobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3a) como un sólido blanco (45%). P.f.: 183-187°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,24 (s, 6H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,17-4,26 (m, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,78 (s a, 1H), 12,35 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H). MS 372 ( $\text{MH}^+$ ).

30

Ejemplo 3a: 4-amino-5-(3-(ciclobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclobutanamina as como un sólido blancuzco (71%). MS 400 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 4: ácido 4-amino-5-(((1,4)-trans-4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



- 5 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(((1,4)-trans-4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 4a) como un sólido blanco (86%). P.f.: 183-185°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,95 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,34-1,38 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,13-2,15 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (m, 2H). MS 386 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 4a: 4-amino-5-(((1,4)-trans-4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- 10 Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de N-((1,4)-trans-4-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 4b) y acetoacetato de etilo como un sólido blancuzco (88%). MS 414 (MH<sup>+</sup>).

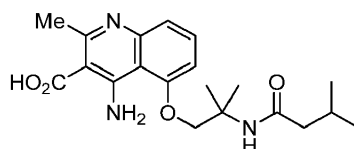
Ejemplo 4b: N-((1,4)-trans-4-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida

Preparado como en el Ejemplo Ca a partir de N-((1,4)-trans-4-hidroxiciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 4c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blancuzco (91%). MS 302 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 4c: N-((1,4)-trans-4-hidroxiciclohexil)isobutiramida

- 15 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido isobutírico y (1,4)-trans-4-aminociclohexanol como un aceite incoloro (51%). MS 186 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 5: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(3-metilbutanamido)propoxi)quinolin-3-carboxílico

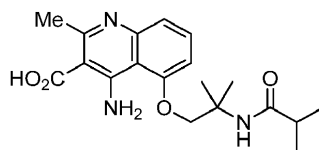


- 20 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(3-metilbutanamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 5a) como un sólido blanco (47%). P.f.: 195-198°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,90-2,0 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,14 (s a, 1H), 12,94 (s a, 1H). MS 374 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 5a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(3-metilbutanamido)propoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo

- 25 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido 3-metilbutanoico como un sólido blancuzco (100%). MS 402 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 6: ácido 4-amino-5-(2-isobutiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



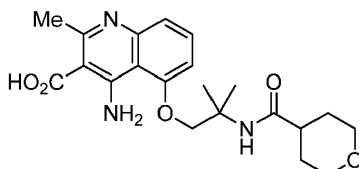
- 30 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2-isobutiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 6a) como un sólido blanco (38%). P.f.: 184-186°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,89 (d, J = 8,0

Hz, 6H), 1,35 (s, 6H), 2,41 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 12,10 (s a, 1H), 13,10 (s a, 1H). MS 360 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 6a: 4-amino-5-(2-isobutiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

5 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido isobutírico como un sólido blanco (58%). MS 388 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 7: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-propoxi)quinolin-3-carboxílico

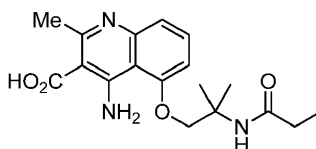


10 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 7a) como un sólido blanco (65%). P.f.: 170-173°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,35 (s, 6H), 1,44-1,49 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H). MS 402 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 7a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

15 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como un sólido amarillo claro (63%). MS 430 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 8: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-propionamidopropoxi)quinolin-3-carboxílico

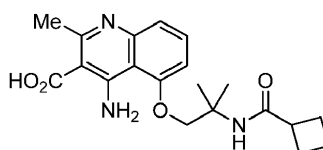


20 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-propionamidopropoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8a) como un sólido blanco (31%). P.f.: 189-193°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,34 (s, 6H), 2,05 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 11,02 (s a, 1H), 13,17 (s a, 1H). MS 346 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 8a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-propionamidopropoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

25 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido propiónico como un sólido amarillo claro (23%). MS 374 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 9: ácido 4-amino-5-(2-(ciclobutanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



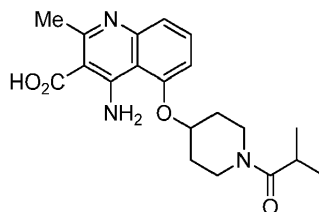
30 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2-(ciclobutanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9A) como un sólido blanco (65%). P.f.: 186-190°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 6H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,87-2,03 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 1H), 4,36 (s, 2H),

7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,01 (s a, 1H), 13,05 (s a, 1H). MS 372 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 9a: 4-amino-5-(2-(ciclobutanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

5 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido ciclobutanocarboxílico como un sólido blancuzco (61 %). MS 400 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 10: ácido 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



10 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10a) como un sólido blanco (88%). P.f.: 184-186°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,95 (s, 3H), 0,99 (t, 6H), 1,68-1,82 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 372 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 10a: 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

15 Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de 2-amino-6-((1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (Ejemplo 10b) y acetoacetato de etilo como un sólido blancuzco (82%). MS 400 (MH<sup>+</sup>).

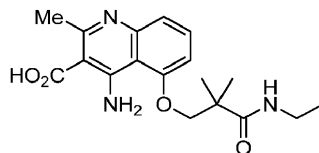
Ejemplo 10b: 2-amino-6-((1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

Preparado como en el Ejemplo Ca a partir de 1-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 10c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blancuzco (87%). MS 288 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 10c: 1-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)-2-metilpropan-1-ona

20 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido isobutírico y piperidin-4-ol como un aceite incoloro (43%). MS 172 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 12: ácido 4-amino-5-(3-(etilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

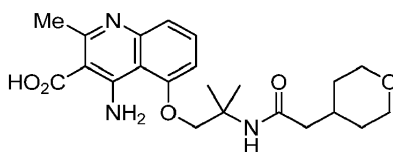


25 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(etilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12a) como un sólido blanco (75%). P.f.: 168-170°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,96 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,09 (dc, J = 1,6, 8,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,85 (s a, 1H), 12,32 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H). MS 346 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 12a: 4-amino-5-(3-(etilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

30 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) e hidrocloreto de etilamina como un sólido blancuzco (61 %). MS 374 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 13: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acetamido)-propoxi)quinolin-3-carboxílico

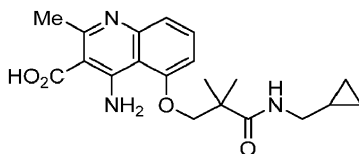


- 5 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acetamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13a) como un sólido blanco (28%). P.f.: 175-178°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,06-1,13 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 8H), 1,79 (m, 1H), 1,98 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,10 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,43 (s a, 1H), 12,71 (s a, 1H). MS 416 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 13a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acetamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

- 10 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acético como un sólido amarillo (37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,05-1,08 (m, 2H), 1,30-1,38 (m, 11H), 1,79 (m, 1H), 1,97 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28-4,34 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,21 (s, 2H). MS 444 (MH<sup>+</sup>).

- 15 Ejemplo 14: ácido 4-amino-5-(3-((ciclopropilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

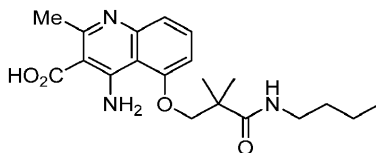


- 20 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-((ciclopropilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14a) como un sólido blanco (39%). P.f.: 177-179°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,12-0,13 (m, 2H), 0,30-0,31 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,98 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,80 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H), 12,76 (s a, 1H). MS 372 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 14a: 4-amino-5-(3-((ciclopropilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- 25 Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) y ciclopropilmetanamina como un sólido amarillo claro (80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,12-0,13 (m, 2H), 0,29-0,31 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,97 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,32 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H). MS 400 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 15: ácido 4-amino-5-(3-(butilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



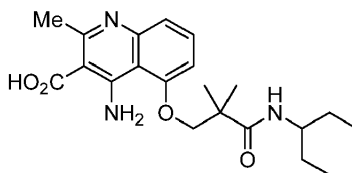
- 30 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(butilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 15a) como un sólido blancuzco (59%). P.f.: 195-199°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,74 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,11-1,21 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,32-1,39 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,09 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H), 12,41 (s a, 1H), 12,74 (s a, 1H). MS 374 (MH<sup>+</sup>).

- 35 Ejemplo 15a: 4-amino-5-(3-(butilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo



- Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) y n-butilamina como un sólido amarillo claro (91%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,74 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,15-1,20 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,32-1,38 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 3,06-3,11 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,35 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H). MS 402 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 16: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(pentan-3-ilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

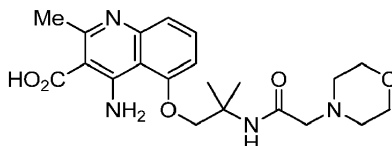


- 10 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(pentan-3-ilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 16a) como un sólido blanco (72%). P.f.: 172-174°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,69 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,32-1,42 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 3,59-3,64 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s a, 1H), 12,35 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H). MS 388 ( $\text{MH}^+$ ).

- 15 Ejemplo 16a: etilo 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(pentan-3-ilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) y pentan-3-amina como un sólido amarillo claro (78%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,68 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,31 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,37-1,42 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 3,56-3,61 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,30 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H). MS 416 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 17: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-morfolinoacetamido)propoxi)quinolin-3-carboxílico

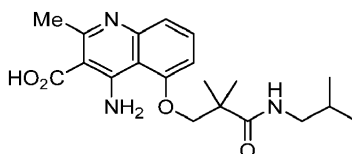


- 25 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-morfolinoacetamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 17a) como un sólido blanco (32%). P.f.: 173-175°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,39 (s, 6H), 2,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H). MS 417 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 17a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(2-morfolinoacetamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Da a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) y ácido 2-morfolinoacético como un sólido amarillo (37%). MS 445 ( $\text{MH}^+$ ).

- 30 Ejemplo 18: ácido 4-amino-5-(3-(isobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



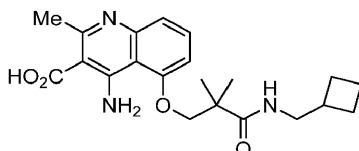
- 35 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-(isobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 18a) como un sólido blancuzco (60%). P.f.: 176-179°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,73 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,01 (d, J

= 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,84 (s a, 1H), 12,16 (s a, 1H), 12,91 (s a, 1H). MS 374 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 18a:** 4-amino-5-(3-(isobutilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) e isobutilamina como un sólido blancuzco (82%). MS 402 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 19:** ácido 4-amino-5-(3-((ciclobutilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

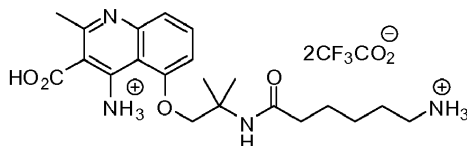


Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-5-(3-((ciclobutilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 19a) como un sólido blanco (54%). P.f.: 170-172°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 6H), 1,54-1,71 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 9,21 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H). MS 386 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 19a:** 4-amino-5-(3-((ciclobutilmetil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Da a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonilo)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo Eb) y ciclobutilmetanamina como un sólido blancuzco (67%). MS 414 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 20:** trifluoroacetato de 5-(2-(6-amoniohexanamido)-2-metilpropoxi)-3-carboxi-2-metilquinolin-4-amino



Una solución de ácido 4-amino-5-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)hexanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 20a) (59,6 mg, 0,12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,0 ml) se calentó con ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (5,0 ml) y el producto se aisló mediante HPLC preparativa (RPC18, gradiente H<sub>2</sub>O → CH<sub>3</sub>CN). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se secó en un desecador sobre pentóxido de fósforo para dar 43,6 mg (58%) de trifluoroacetato de 5-(2-(6-amoniohexanamido)-2-metilpropoxi)-3-carboxi-2-metilquinolin-4-amino como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,56 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,08 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,50-1,39 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,26-1,14 (m, 2H). MS 404 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 20a:** ácido 4-amino-5-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)hexanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Una solución de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)hexanoico (0,21 g, 0,90 mmol) en DMF seca (10 ml) se trató con trietilamina (0,46 g, 4,51 mmol, 0,63 ml) y tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (TSTU) (0,30 g, 0,99 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 3 h y a continuación se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de cloruro 5-(2-amonio-2-metilpropoxi)-3-carboxi-2-metilquinolin-4-amino (Ejemplo 20b) (0,33g, 0,90 mmol) y trietilamina (0,46 g, 4,51 mmol, 0,63 ml) en DMF seca. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 3 días y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH y H<sub>2</sub>O (50 ml, 1:1) y el producto se aisló mediante HPLC preparativa (RPC 18, gradiente H<sub>2</sub>O → CH<sub>3</sub>CN). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se secó en un desecador sobre pentóxido de fósforo para dar 0,21 g (45%) de ácido 4-amino-5-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)hexanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,95-12,65 (m, 1H), 12,45-11,95 (m, 1H), 9,05-8,60 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

6,71 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (c,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,05 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30-1,19 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). MS 503 ( $MH^+$ ).

**Ejemplo 20b:** cloruro de 5-(2-amonio-2-metilpropoxi)-3-carboxi-2-metilquinolin-4-amino

5 Se añadió una solución de NaOH en  $H_2O$  (2,0 M, 5,2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo Db) (0,65 g, 2,05 mmol) en EtOH (35 ml). La mezcla de reacción obtenida se calentó a  $80^\circ C$  a lo largo de 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El pH de la mezcla fría se ajustó hasta 1 con una solución de HCl (1,5 M) y la solución acidificada se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOH y  $H_2O$  (30 ml, 1:1) y el producto se aisló mediante HPLC preparativa (RPC18, gradiente  $H_2O \rightarrow CH_3CN$ ). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se secó en un desecador sobre pentóxido de fósforo para dar 0,41 g (54%) de cloruro de 5-(2-amonio-2-metilpropoxi)-3-carboxi-2-metilquinolin-4-amino como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,05-9,90 (m, 1H), 9,15-9,00 (m, 1H), 8,69-8,57 (m, 3H), 7,91 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). MS 291 ( $M^+$ )

**Ejemplo 21:** ácido 4-amino-2-metil-5-((1-propionilpiperidin-4-ilo)metoxi)quinolin-3-carboxílico



20 Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-((1-propionilpiperidin-4-ilo)metoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21a) como un sólido blancuzco (55%). P.f.:  $168-170^\circ C$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,96 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,08-1,25 (m, 2H), 1,81 (t,  $J = 15,6$  Hz, 2H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,30 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,55 (t,  $J = 12$  Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,1 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,42 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H). MS 372 ( $MH^+$ ).

**Ejemplo 21a:** 4-amino-2-metil-5-((1-propionilpiperidin-4-ilo)metoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de 2-amino-6-((1-propionilpiperidin-4-ilo)metoxi)benzocitrilo (Ejemplo 21b) y acetoacetato de etilo como un sólido blancuzco (41%). MS 400 ( $MH^+$ ).

25 **Ejemplo 21b:** 2-amino-6-((1-propionilpiperidin-4-ilo)metoxi)benzocitrilo

Preparado como en el Ejemplo 22a a partir de 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo)propan-1-ona (Ejemplo 21c) y 2-amino-6-fluorobenzocitrilo como un sólido amarillo claro (15%). MS 288 ( $MH^+$ ).

**Ejemplo 21c:** 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo)propan-1-ona

30 Preparado como en el Ejemplo 24a a partir de cloruro de propionilo y piperidin-4-ilmetanol como un aceite incoloro (40%). MS 172 ( $MH^+$ ).

**Ejemplo 22:** ácido 4-amino-2-metil-5-(((1,4)-trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)oxi)quinolin-3-carboxílico



Preparado como en el Ejemplo A a partir de 4-amino-2-metil-5-(((1,4)-trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 22a) como un sólido blanco (42%). P.f.:  $195-198^\circ C$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,55-1,80 (m, 6H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,96 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 12,83 (s a, 1H). MS 358 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 22a: 4-amino-2-metil-5-(((1,4)-trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil-)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el Ejemplo Ba a partir de (1,4)-trans-4-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 22b) y acetoacetato de etilo como un sólido amarillo (43%). MS 386 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 22b: (1,4)-trans-4-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida

- 5 Preparada como en el Ejemplo Ec a partir de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 22c) como un sólido amarillo claro (41%). MS 274 (MH<sup>+</sup>).

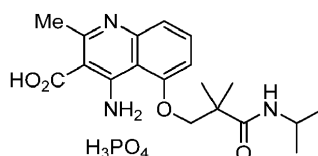
Ejemplo 22c: 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida

Preparada como en el Ejemplo Da a partir de ácido 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexanocarboxílico (Ejemplo 22d) e hidrocloreto de metilamina como un sólido naranja (80%). MS 304 (MH<sup>+</sup>).

- 10 Ejemplo 22d: ácido 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexanocarboxílico

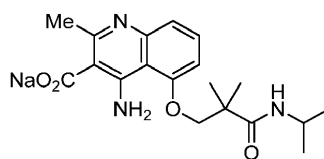
Preparado como en el Ejemplo Ed a partir de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico y 2,6-dinitrobenzonitrilo como un sólido pardo (50%). MS 291 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 23: fosfato de ácido 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



- 15 Preparado como en el Ejemplo F a partir de ácido 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1) y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como un sólido blanco (100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,25 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,0 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 360 (MH<sup>+</sup>+H- H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

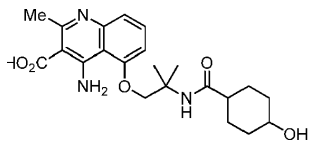
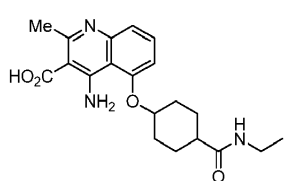
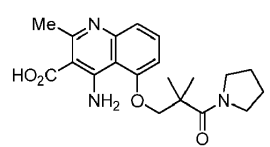
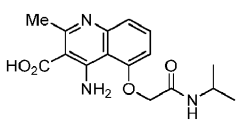
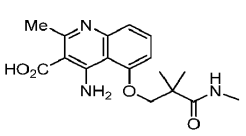
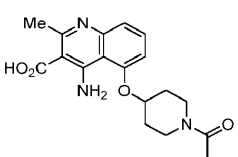
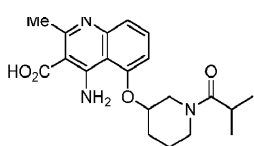
- 20 Ejemplo 24: 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato sódico

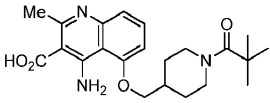
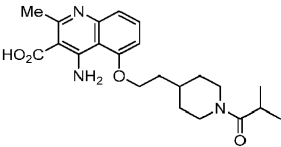
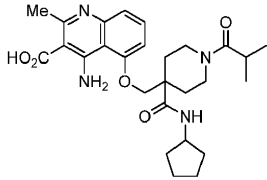
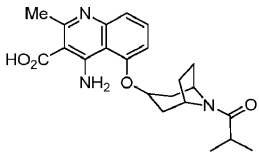
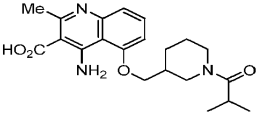
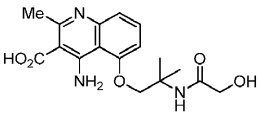
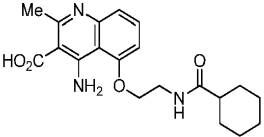
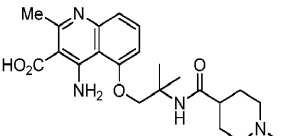


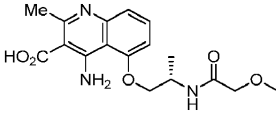
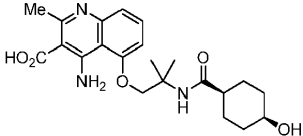
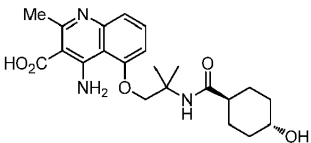
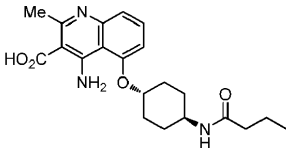
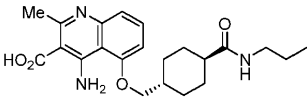
- 25 Preparado como en el Ejemplo G a partir de ácido 4-amino-5-(3-(isopropilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1) and NaHCO<sub>3</sub> como un sólido blanco (100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 360 (MH<sup>+</sup>+H-Na).

Los siguientes compuestos de la Tabla G se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla G:

Compuesto N°	Compuesto	MS (MH+)
G-1		416
	ácido 4-amino-5-(2-(4-hidroxiciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-2		372
	ácido 4-amino-5-((4-(etilcarbamoil)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-3		372
	ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(pirrolidin-1-ilo)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-4		318
	ácido 4-amino-5-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-5		332
	ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-(metilamino)-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-6		344
	ácido 5-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-7		372
	ácido 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-3-il)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-8		400

Compuesto N°	Compuesto	MS (MH+)
		
	ácido 4-amino-2-metil-5-((1-pivaloilpiperidin-4-ilo)metoxi)quinolin-3-carboxílico	
G-9		400
	ácido 4-amino-5-(2-(1-isobutirilpiperidin-4-ilo)etoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-10		497
	ácido 4-amino-5-((4-(ciclopentilcarbamoil)-1-isobutirilpiperidin-4-ilo)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-11		398
	ácido 4-amino-5-(((1R,5S)-8-isobutiril-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-12		386
	ácido 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-3-ilo)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-13		348
	ácido 4-amino-5-(2-(2-hidroxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-14		372
	ácido 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)etoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-15		415

Compuesto N°	Compuesto	MS (MH+)
	ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(1-metilpiperidine-4-carboxamido)propoxi)quinolin-3-carboxílico	
G-16		348
	ácido (S)-4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-17		416
	ácido 4-amino-5-(2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-18		416
	ácido 4-amino-5-(2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-19		386
	ácido 4-amino-5-(((1r,4r)-4-butiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico	
G-20		400
	ácido 4-amino-2-metil-5-(((1r,4r)-4-(propilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)quinolin-3-carboxílico	

## Pruebas biológicas

## Experimento 1: Cribado de potenciadores del dulce

- Se seleccionaron hT1R2/R3-células Gal5 de mamífero en placas de fondo transparente de 384 pocillos (Fisher) a una densidad de ~32.000 células/pocillo y se desarrollaron durante la noche. El día del experimento, hT1R2/R3-Gal5 de mamífero se cargaron con el indicador de calcio Fluo3AM (4 mM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en D-PBS (Invitrogen, Carlsbad, CA) usando un Multidrop. Las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y el colorante en exceso se eliminó por lavado con D-PBS usando un lavador de células EMBLA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), dejando un volumen residual de 25 ml/pocillo. Se prepararon edulcorantes y compuestos de prueba a 4 veces la concentración final y se mezclaron 1:1 en una placa de Greiner de 384 pocillos (llevando las concentraciones de los edulcorantes y los compuestos de prueba hasta 2 veces la concentración final). Después de 30 minutos de tiempo de reposo a temperatura ambiente, placas de células cargadas con Fluo3AM y la mezcla de placas de edulcorante/compuesto se cargaron en un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La obtención de imágenes se realizó usando una excitación de 480 nm y una emisión de 535 y se inició con la adquisición de la fluorescencia de referencia durante un período de 7 segundos. A continuación, las células se estimularon en línea con la adición de 25 ml de estímulos/pocillo. Las imágenes posteriores se adquirieron

5 cada dos segundos durante un período de 2 minutos. A continuación, los recuentos de fluorescencia en bruto se normalizaron en cada pocillo (usando software de importación de datos personalizado) al calcular valores delta F/f (recuento fluorescente máximo obtenido después de la estimulación - recuento fluorescente mínimo obtenido antes de la estimulación/recuento fluorescente mínimo obtenido antes de la estimulación). Las EC<sub>50</sub> se determinaron usando un algoritmo de regresión no lineal (GraphPad PRISM, San Diego, CA), donde se dejó que variaran la pendiente de Hill, las asíntotas inferiores y las asíntotas superiores. Las propiedades de potenciación de los compuestos de prueba se cuantificaron al determinar la magnitud del desplazamiento hacia la izquierda en los valores de EC<sub>50</sub> de los edulcorantes (o una relación de EC<sub>50</sub>): el valor de la EC<sub>50</sub> medida en ausencia del potenciador dividido por el valor de la EC<sub>50</sub> medido en presencia del potenciador).

10 Los presentes compuestos se han probado y mostraban actividades potenciadoras del sabor dulce para sacarosa, sucralosa y/o fructosa según se muestra en la Tabla E (relación de EC50 para la sacarosa a aproximadamente 10 µM), la Tabla F (relación de EC50 para la sucralosa a aproximadamente 10 µM) y la Tabla H (relación de EC50 para la fructosa a aproximadamente 50 µM). Específicamente, la relación de EC50 de los compuestos de prueba para la potenciación de sacarosa, sucralosa y/o fructosa es mayor que aproximadamente 2 a aproximadamente 10 µM o aproximadamente 50 µM. Los compuestos listados en las Tablas E, F y H son Ejemplos descritos anteriormente. Por ejemplo, el Compuesto C6 listado en las Tablas E y F es el Ejemplo 18 descrito anteriormente.

20 Tabla E. Potenciación de sacarosa a 10 µM

Compuesto	Relación de EC50	Compuesto	Relación de EC50
D5	5,3	M5	12,4
K5	6,6	T5	10,5
Q5	65,1	G5	4,0
A6	20,6	J6	2,9
L6	9,3	F6	7,4
Y5	5,5	N5	3,5
E5	4,1	U5	9,4
E6	5,8	G6	2,9
R5	20,2	T6	2,3
M6	3,3	H6	14,8
L5	6,1	V5	4,8
B6	3,8	O5	6,0
Z5	31,1	N6	2,4
Q6	3,6	I6	16,5
F5	7,9	P6	2,1
S5	4,3	I5	3,3
C6	11,0	U6	2,4
J5	45,8	W5	4,8
D6	2,6	O6	11,4
X5	5,8		



Tabla F. Potenciación de sucralosa a 10 µM

Compuesto	EC50 Ratio	Compuesto	EC50 Ratio
D5	2,9	S5	2,6
K5	3,4	S5	2,6
Q5	14,3	C6	3,8
A6	23,8	M5	3,5
L6	5,7	T5	8,2
Y5	3,8	G5	2,9
E5	2,1	F6	4,3
E6	3,1	N5	2,9
R5	5,8	U5	6,2
M6	3,1	H6	6,8
B6	2,7	O5	4,3
Z5	8,6	N6	5,5
F5	3,0	I6	4,9
X5	3,0	W5	2,4
J5	13,5	O6	3,9

Tabla H. Potenciación de fructosa a 50 µM

5

Compuesto	EC50 Ratio	Compuesto	EC50 Ratio
Z5	2,9	T5	3,4
Q5	3,0	F6	2,2
A6	2,9	U5	3,7
L6	2,4	H6	2,4
Y5	2,2	V5	2,4
E6	2,5	O5	2,6
R5	2,1	O6	2,6
L5	2,0	J5	4,1 (10µM)

Experimento 2: Medida del sabor dulce y la potenciación del sabor dulce usando especialistas de un grupo de seres humanos efectuando una prueba de aumento a escala

10 Muestras de prueba que contenían compuestos experimentales se compararon con una curva de respuesta a la dosis para la intensidad de dulzor percibida de concentraciones de edulcorantes (sucralosa, sacarosa, fructosa y otros edulcorantes) para determinar una intensidad de dulzor equivalente.

15 Un grupo de ocho o más especialistas probaron soluciones que incluían edulcorantes en diversas concentraciones, así como el compuesto experimental tanto con como sin edulcorante añadido. Los especialistas valoraron a continuación la intensidad de dulzor de todas las muestras en una escala lineal horizontal estructurada, fijada de 0 a 15, donde 0 es igual a falta de dulzor y 15 es igual al dulzor equivalente a una muestra de sacarosa al 15%. Las puntuaciones para la intensidad del dulzor se promediaron a través de los especialistas. A continuación, usando las puntuaciones promedio y/o la ecuación de la línea para la curva de respuesta a la dosis de edulcorante, se determinaron las concentraciones de edulcorante equivalentes para las muestras que contenían compuestos experimentales.

20 Los sujetos se han familiarizado previamente con el sabor del atributo clave y se entrenaron para usar la escala lineal de 0 a 15 puntos. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos comieron una torta y se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

Se proporcionan soluciones de edulcorante con una amplia gama de concentraciones tales como 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm y 500 ppm para la sucralosa, o entre 0% y 12% para la sacarosa o la fructosa, a fin de crear un curva de respuesta a la dosis. Se prepararon muestras que contenían compuesto experimental tanto solo como en una solución de 100 ppm de sucralosa o una solución de sacarosa o fructosa al 6%. Todas las muestras se elaboraron con tampón bajo en sodio pH 7,1. A fin de ayudar a la dispersión, se pueden elaborar soluciones hasta en etanol al 0,1%.

Las soluciones se distribuyeron en volúmenes de 20 ml en copas de muestra de 29,6 centímetros cúbicos (1 onza) y fueron servidas a los sujetos a temperatura ambiente. Todas las muestras se presentaron en orden compensado aleatorizado para reducir la desviación de la respuesta. Además, se pueden usar dos sesiones de prueba para comprobar la precisión del grupo.

Los sujetos probaron cada muestra individualmente y valoran la intensidad del dulzor sobre la escala lineal antes de probar la siguiente muestra. Todas las muestras se escupieron. Los sujetos pueden volver a probar las muestras pero solo usan el volumen de muestra dado. Los sujetos deben enjuagarse con agua entre muestras. Se puede requerir comer una galleta no salada entre muestras dependiendo de las muestras probadas.

Las puntuaciones para cada muestra se promediaron a través de los sujetos y se calculó el error estándar. La curva de respuesta a la dosis se representó gráficamente y esto se puede usar para asegurar que el grupo está puntuando exactamente; es decir, incrementar la concentración de sucralosa debe corresponder a puntuaciones medias incrementadas para el dulzor. Se pueden usar un ANOVA bidireccional (siendo factores las muestras y los especialistas) y pruebas de comparación múltiple (tales como la prueba de diferencia honestamente significativa de Tukey) para determinar diferencias entre muestras y/o especialistas. Se puede usar un ANOVA tridireccional, con las sesiones como el tercer factor, para determinar si hay diferencia en las valoraciones entre sesiones.

Los resultados de las pruebas gustativas humanas con el Compuesto D5 se encuentran posteriormente. El Compuesto D5 es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La Tabla 1 indica que Compuesto D5 27,8 µM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente entre sacarosa al 10% y sacarosa al 12%.

Tabla 1. Dulzor promedio, n = 30 (15 especialistas x 2 rep.). Valor de Tukey = 1,023 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	Error estándar	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,6	1,3	0,2	a
Sacarosa al 8%	8,1	1,5	0,3	b
Sacarosa al 10%	9,8	1,4	0,3	c
Sacarosa al 6% + Compuesto D5 27,8 µM	10,8	1,5	0,3	cd
Sacarosa al 12%	11,0	1,2	0,2	d

Experimento 3: Medida del sabor dulce y la potenciación del sabor dulce usando especialistas humanos que efectúan una prueba de comparación por parejas

Muestras de prueba que contienen compuestos experimentales son presentadas por pares al especialista y se le pide que determine cual de las muestras es más dulce. Un grupo de 10-16 o más especialistas participaban en cada prueba. Los sujetos se abstuvieron de comer y beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos se enjuagaban con agua varias veces para limpiar la boca.

Todas las muestras se prepararon con etanol para asegurar la dispersión del compuesto en solución. Esto incluye muestras sin compuesto; todas las soluciones se equilibran para etanol al 0,1%.

También se prepararon muestras con tampón bajo en sodio (pH 7,1) en lugar de agua. El tampón contiene 0,952 g de KCl, 5,444 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 0,952 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en 40 l de agua DIUF. Los volúmenes de muestra son habitualmente 20 ml.

En una prueba de comparación por parejas, se le presentan al especialista dos muestras diferentes y se les requiere para que identifiquen la muestra que es más dulce. Las muestras dentro de una prueba de comparación por parejas se presentan en un orden equilibrado aleatorizado. Los especialistas tienen hasta 1 minuto de retardo entre las pruebas gustativas para aclarar la boca de cualquier sabor.

Se usan tablas de probabilidad binomial para determinar la probabilidad de que se produzca el número correcto de respuestas que están presentes para cada prueba a α=0,05

5 Los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto D5 se encuentran posteriormente. La Tabla 2 indica que los especialistas percibían sacarosa al 6% + Compuesto D5 27,8 µM como significativamente más dulce que una solución de sacarosa al 10% ( $p > 0,05$ ). La Tabla 3 indica que Compuesto D5 27,8 µM solo tiene poco o ningún dulzor por sí mismo.

Tabla 2. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	13
Sacarosa al 6% + Compuesto D5 27,8 µM	32
Total	45
Sacarosa al 6% + Compuesto D5 27,8 µM (valor de p)	0,007

10 La Tabla 3A indica que el Compuesto D5 27,8 µM solo tiene poco o ningún dulzor por sí mismo.

La Tabla 3B indica que el Compuesto D5 111,3 µM solo tiene poco o ningún dulzor por sí mismo.

Tabla 3A. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n = 45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 1%	43
LSB + Compuesto D5 27,8 µM	2
Total	45
Sacarosa al 1% (valor de p)	<0,001

15 Tabla 3B. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n = 29 (16 especialistas x 1 rep.; 16 especialistas x 1 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 1%	21
LSB + 111,3 µM Compuesto D5	8
Total	29
Sacarosa al 1% (valor de p)	<0,024

20 Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto K5 se encuentran posteriormente. La Tabla 4 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto K5 27,9 µM como significativamente más dulce que una solución de Sacarosa al 10% ( $p > 0,05$ ).

Tabla 4. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	11
Sacarosa al 6% + 27,9 µM Compuesto K5	34
Total	45
Sacarosa al 6% + 27,9 µM compuesto K5 (valor de p)	0,001

25 Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto Q5 se encuentran posteriormente. La Tabla 5 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto Q5 26,9 µM como significativamente más dulce que una solución de Sacarosa al 10% ( $p > 0,05$ ).

30

Tabla 5. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =48 (16 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	13
Sacarosa al 6% + 26,9 µM Compuesto Q5	35
Total	48
Sacarosa al 6% + 26,9 µM compuesto Q5 (valor de p)	0,002

Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto A6 se encuentran posteriormente. La Tabla 6 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + 26,9 µM Compuesto A6 como significativamente más dulce que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ). La Tabla 7 indica que los especialistas percibían Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 6% + Compuesto A6 64,85 µM como no significativamente diferente en dulzor que una solución de jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 8% ( $p>0,05$ ). La Tabla 8 indica que el Compuesto A6 64,8 µM solo tiene poco o ningún dulzor por sí mismo.

5 Tabla 6. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	9
Sacarosa al 6% + 26,9 µM Compuesto A6	36
Total	45
Sacarosa al 6% + 26,9 µM compuesto A6 (valor de p)	0,001

Tabla 7. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =12 (12 especialistas x 1 rep.).

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 8%	8
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 6%+ Compuesto A6 64,8 µM	4
Total	12
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 8% (valor de p)	0,388

Tabla 8. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n = 15 (15 especialistas x 1 rep.).

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 1%	14
LSB + Compuesto A6 64,8 µM	1
Total	15
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa al 1% (valor de p)	0,001

15 Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto L6 se encuentran posteriormente. La Tabla 9 indica que los especialistas percibía Sacarosa al 6% + Compuesto L6 26,8 µM como significativamente más dulce que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

20 Tabla 9. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	14
Sacarosa al 6% + Compuesto L6 26,8 µM	31
Total	45
Sacarosa al 6% + Compuesto L6 26,8 µM (valor de p)	0,016

Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto Y5 se encuentran posteriormente. La Tabla 10 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto Y5 27,8 µM como no significativamente diferente en dulzor que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ). La Tabla 11 indica que el Compuesto Y5 27,8 µM solo tiene poco o ningún dulzor por sí mismo.

25

Tabla 10. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =11 (11 especialistas x 2 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	8
Sacarosa al 6% + Compuesto Y5 27,8 µM	14
Total	22
Sacarosa al 6% + Compuesto Y5 27,8 µM (valor de p)	0,286

Tabla 11. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n = 45 (15 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 1%	44
LSB + 27,8 µM Compuesto Y5	1
Total	45
Sacarosa al 1% (valor de p)	<0,001

- 5 Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto E5 se encuentran posteriormente. La Tabla 12 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto E5 24,9 µM como no significativamente diferente en dulzor que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

Tabla 12. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =39 (13 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	13
Sacarosa al 6% + Compuesto E5 24,9 µM	26
Total	39
Sacarosa al 6% + Compuesto E5 24,9 µM (valor de p)	0,053

10

Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto E6 se encuentran posteriormente. La Tabla 13 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto E6 28,9 µM como no significativamente diferente en dulzor que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

15

Tabla 13. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =39 (13 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	18
Sacarosa al 6% + Compuesto E6 28,9 µM	21
Total	39
Sacarosa al 6% + Compuesto E6 28,9 µM (valor de p)	0,053

Los resultados de pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto R5 se encuentran posteriormente. La Tabla 14 indica que los especialistas percibían Sacarosa al 6% + Compuesto R5 26,9 µM como no significativamente diferente en dulzor que una solución de Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

20

Tabla 14. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas, n =42 (14 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Sacarosa al 10%	16
Sacarosa al 6% + Compuesto R5 26,9 µM	26
Total	42
Sacarosa al 6% + Compuesto R5 26,9 µM (valor de p)	0,164

Experimento 4: Medida del sabor dulce y la potenciación del sabor dulce usando especialistas humanos efectuando una prueba de comparación por parejas con el Compuesto D5 en un prototipo de producto

5 Los especialistas humanos evaluaron diversas bebidas (p. ej., té, café, Kool-Aid) en un procedimiento de prueba gustativa de comparación por parejas. Esas bebidas o precursores de las mismas se obtuvieron de fuentes disponibles comercialmente en formas no edulcoradas y se prepararon para la prueba al añadir sacarosa (edulcorante) sola o añadir sacarosa (edulcorante) y Compuesto D5 (potenciador del dulce) según se indica posteriormente.

10 La Tabla 15 indica que los especialistas percibían un Kool-Aid con sabor a cereza edulcorado con sacarosa al 5% + Compuesto D5 41,7  $\mu\text{M}$  como no significativamente diferente en dulzor de un Kool-Aid con sabor a cereza edulcorado con Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

Tabla 15. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas,  $n=33$  (11 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Kool-Aid de cereza con Sacarosa al 10%	18
Kool-Aid de cereza con Sacarosa al 5% + Compuesto D5 41,7 $\mu\text{M}$	15
Total	33
Kool-Aid de cereza con Sacarosa al 10% (valor de p)	0,728

15 La Tabla 16 indica que los especialistas percibían el té negro neutro mezclado con sacarosa al 4% + Compuesto D5 30,6  $\mu\text{M}$  como no significativamente diferente en dulzor que el té negro neutro mezclado edulcorado con sacarosa al 8% ( $p>0,05$ ).

Tabla 16. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas,  $n=39$  (13 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Té negro neutro mezclado con sacarosa al 8%	22
Té negro neutro mezclado con sacarosa al 4% + Compuesto D5 30,6 $\mu\text{M}$	17
Total	39
Té negro neutro mezclado con sacarosa al 4% + Compuesto D5 30,6 $\mu\text{M}$	0,522

20 La Tabla 17 indica que los especialistas percibían un Kool-Aid con sabor a limonada edulcorado con sacarosa al 5% + Compuesto D5 41,7  $\mu\text{M}$  como no significativamente diferente en dulzor de un Kool-Aid con sabor a limonada edulcorado con Sacarosa al 10% ( $p>0,05$ ).

25 Tabla 17. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas,  $n=48$  (16 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Kool-Aid de limonada con sacarosa al 10%	27
Kool-Aid de limonada con sacarosa al 5% + Compuesto D5 41,7 $\mu\text{M}$	21
Total	48
Kool-Aid de limonada con sacarosa al 10% (valor de p)	0,471

30 La Tabla 18 indica que los especialistas percibían una bebida de café edulcorada con sacarosa al 4% + Compuesto D5 23,65  $\mu\text{M}$  como no significativamente diferente en dulzor de una bebida de café edulcorada con sacarosa al 8% ( $p>0,05$ ).

Tabla 18. Muestra seleccionada como más dulce por los especialistas,  $n=39$  (13 especialistas x 3 rep.).

Muestras	Total
Bebida de café con sacarosa al 8%	20
Bebida de café con sacarosa al 4% + Compuesto D5 23,65 $\mu\text{M}$	19
Total	39
Bebida de café con sacarosa al 8% (valor de p)	>0,871

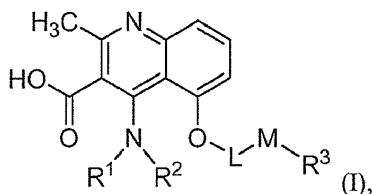
5 La anterior descripción detallada se ha dado solamente por claridad de comprensión y no se deben entender limitaciones innecesarias de la misma ya que las modificaciones serán obvias para los expertos en la especialidad. No se admite que cualquier información proporcionada en la presente memoria sea técnica anterior o pertinente para las invenciones reivindicadas actualmente, o que cualquier publicación mencionada específicamente o implícitamente sea técnica anterior.

10 Las realizaciones de esta invención se describen en la presente memoria, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Variaciones de esas realizaciones preferidas puede ser evidentes para los expertos normales en la especialidad al leer la descripción precedente. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención sea puesta en práctica de otro modo distinto al descrito específicamente en la presente memoria. Según esto, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia citada en las reivindicaciones adjuntas a la misma según sea permitido por la ley aplicable. Por otra parte, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de la misma es abarcado por la invención a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o de otro modo sea contradicha por el contexto.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



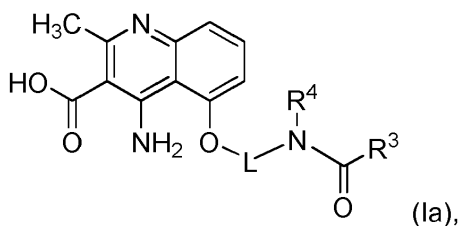
- 5 o una sal o solvato del mismo, en donde
- $R^1$  y  $R^2$  son independientemente hidrógeno o alquilo C1 a C6;
- L es alquileno C1 a C12 o alquileno C1 a C12 sustituido;
- M es  $-NR^4-C(O)-$  o  $-C(O)-NR^4-$ ;
- 10  $R^4$  es hidrógeno o alquilo C1 a C6; o, alternativamente, cuando M es  $-NR^4-C(O)-$ ,  $R^4$  y uno o más átomos de L, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido; y
- $R^3$  es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros o heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido;

15 en donde, cuando se indica que un grupo está sustituido, el uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, =O, =S, =NR<sup>a</sup>, =NOR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(O)OH, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; o, alternativamente, dos R<sup>a</sup>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y cada R<sup>b</sup> es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; con la condición de que el compuesto no sea ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico.

20 un anillo heterocíclico; y cada R<sup>b</sup> es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; con la condición de que el compuesto no sea ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno; y/o en el que el alquileno es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos; y/o en el que el alquilo es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que está representado por la Fórmula estructural (Ia):



- 30 en donde,
- L es alquileno C1 a C12 o alquileno C1 a C12 sustituido;
- $R^4$  es hidrógeno o alquilo C1 a C6; o, alternativamente,  $R^4$  y uno o más átomos de L, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido; y
- 35  $R^3$  es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros o heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido;

en donde, cuando se indica que un grupo está sustituido, el uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, =O, =S, =NR<sup>a</sup>, =N-OR<sup>a</sup>, -CN, C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(O)OH, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,



$-NR^aC(O)OR^a$  y  $-NR^aC(O)NR^aR^a$ , en donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno o alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico; o, alternatively, dos  $R^a$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y cada  $R^b$  es alquilo incluyendo alquilo lineal, ramificado y cíclico.

5 4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que

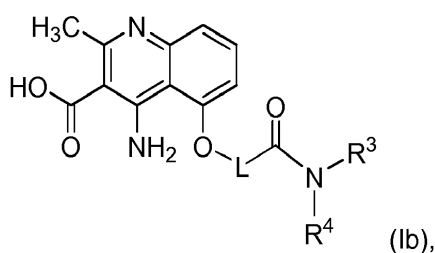
L es alquileno C3 a C6 ramificado o cíclico;

$R^4$  es hidrógeno; y

$R^3$  es alquilo C3 a C6 ramificado o alquilo C1 a C6 lineal.

5. El compuesto según la reivindicación 1, que está representado por la Fórmula estructural (Ib):

10



en el que:

L es alquileno C1 a C12 o alquileno C1 a C12 sustituido;

$R^4$  es hidrógeno o alquilo C1 a C6; y

15  $R^3$  es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heterociclilo de 5 a 8 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido.

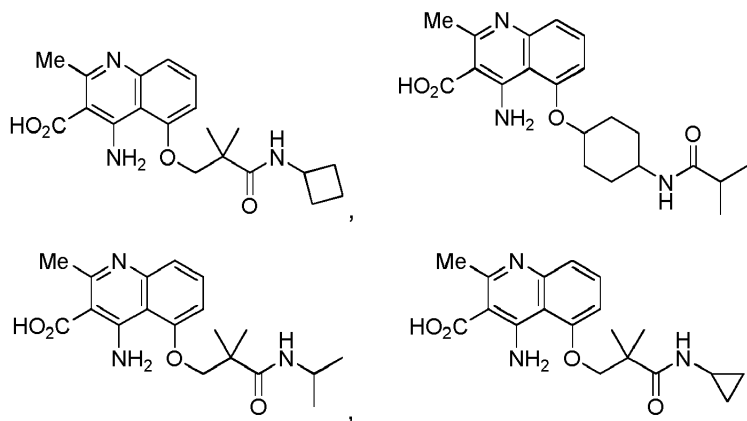
6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que

L es alquileno C1 a C6 lineal o alquileno C3 a C6 ramificado;

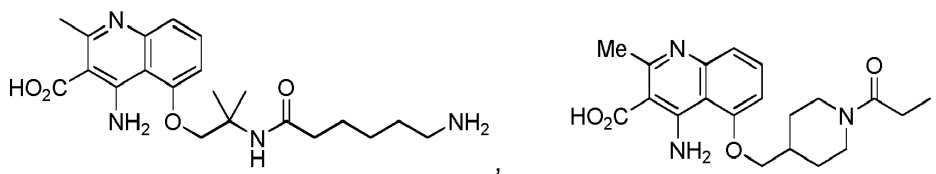
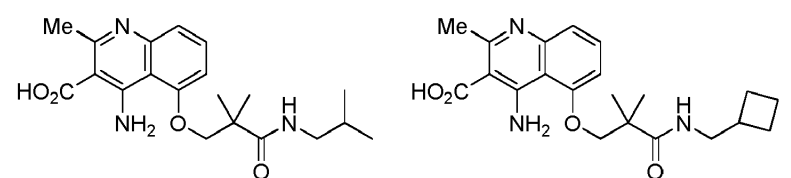
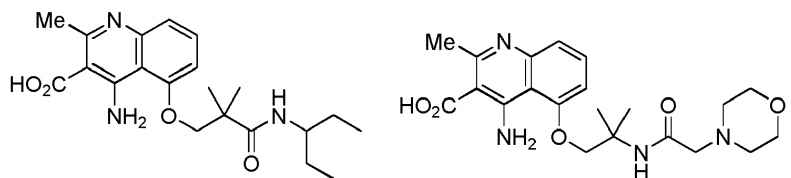
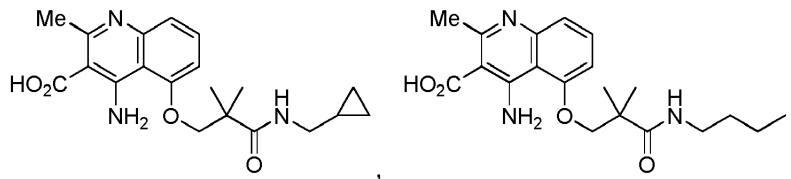
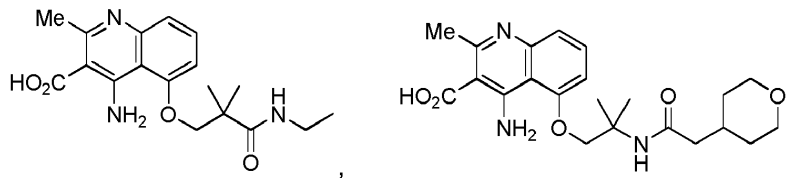
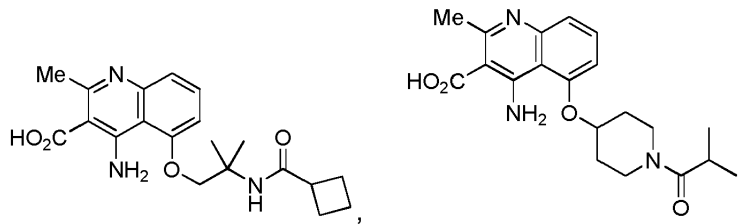
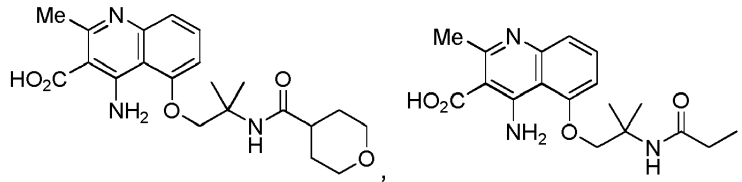
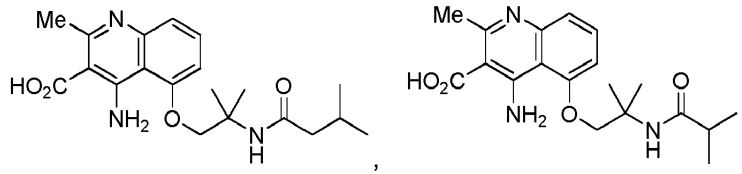
$R^4$  es hidrógeno; y

20  $R^3$  es alquilo C1 a C6 lineal o alquilo C3 a C6 ramificado o cíclico.

7. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en



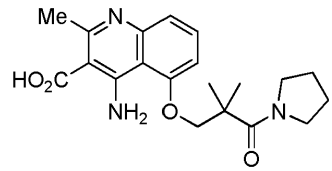
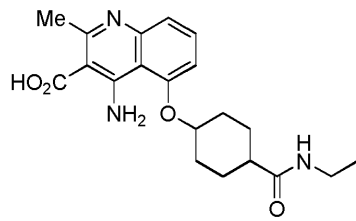
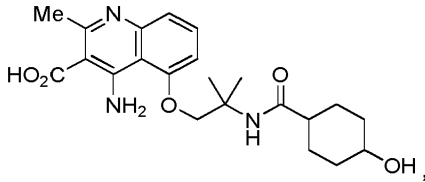
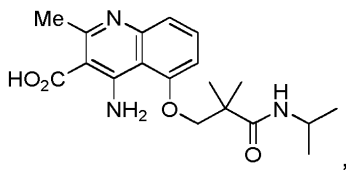
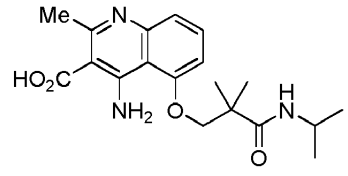
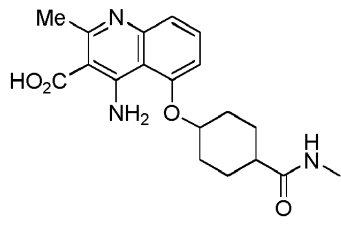
25



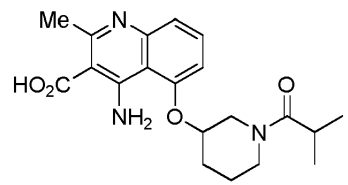
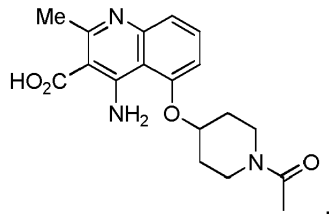
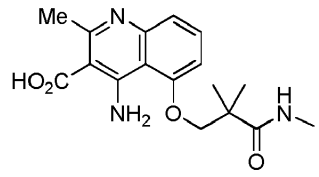
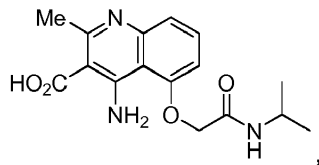
5

10

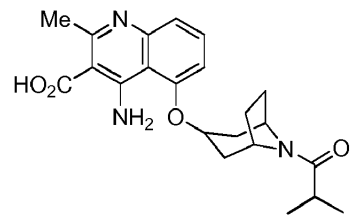
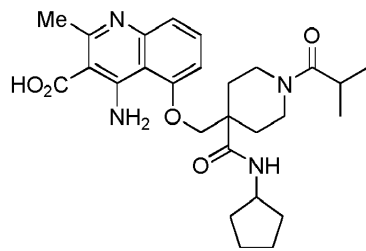
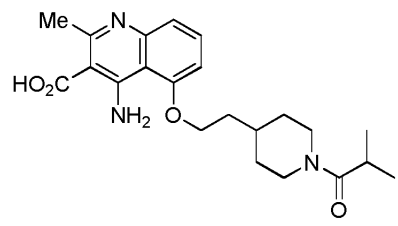
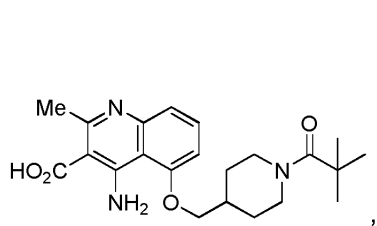
15

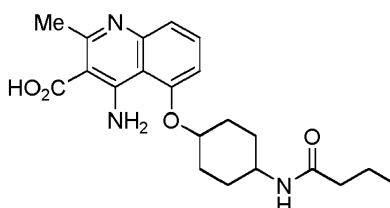
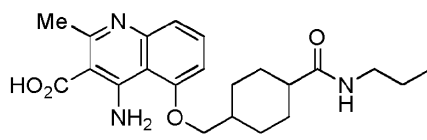
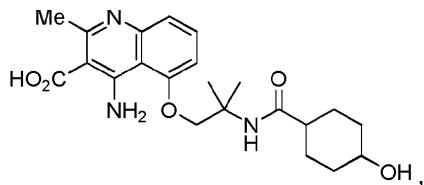
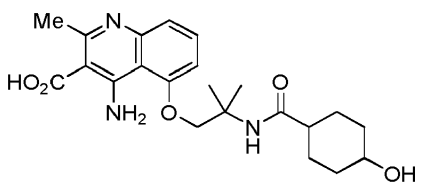
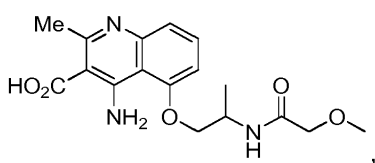
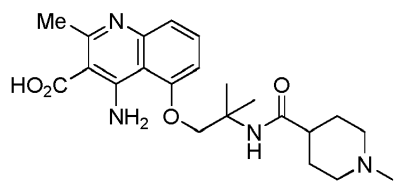
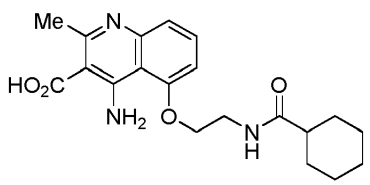
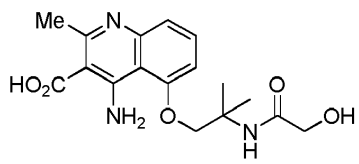
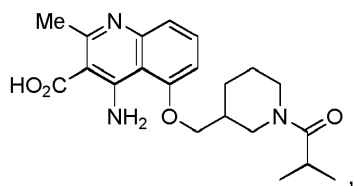


5



10





5

y

10

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que potencia el dulzor de un edulcorante a un pH de 2,5 a 8,5.

15 9. Una composición ingerible que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y opcionalmente un excipiente ingeriblemente aceptable.

10. La composición ingerible según la reivindicación 9, que comprende además uno o más edulcorantes, en donde opcionalmente el edulcorante se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, manosa, lactosa, tagatosa, maltosa, jarabe de maíz (incluyendo jarabe de maíz con alto contenido de fructosa), D-triptófano, glicina, eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A, otros glucósidos basados en *Stevia*, carrelamo, otros edulcorantes basados en guanidina, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa, alitamo, mogrosido, neotamo, aspartamo, otros derivados de aspartamo, y combinaciones de los mismos; o que tiene un sabor dulce incrementado en comparación con la composición ingerible que no contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o que está en la forma de una composición farmacéutica, un producto nutricional, un complemento dietético, un medicamento de venta libre, un producto de cuidado oral, o en la forma de un producto alimenticio o de bebida, en donde el producto alimenticio o de bebida se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en la categoría de las sopas; la categoría de los alimentos procesados desecados; la categoría de las bebidas; la categoría de las comidas preparadas; la categoría de los alimentos enlatados o conservados; la categoría de los alimentos procesados congelados; la categoría de los alimentos procesados refrigerados; la categoría de los alimentos de aperitivo; la categoría de los artículos horneados; la categoría de la repostería; la categoría de los productos lácteos; la categoría de los helados; la categoría de las comidas de sustitución; la categoría de la pasta y los tallarines; la categoría de las salsas, los aderezos y los condimentos; la categoría de los alimentos infantiles; la categoría de los untes; revestimientos dulces, almíbares o glaseados; y combinaciones de los mismos, en donde opcionalmente el producto alimenticio o de bebida es para consumo humano o animal.

11. La composición ingerible según la reivindicación 9, que está en la forma de un producto alimenticio o de bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un complemento dietético, un medicamento de venta libre o un producto de cuidado oral.
- 5 12. Un método para incrementar el sabor dulce de una composición, que comprende poner en contacto la composición del mismo con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para formar una composición modificada.
- 10 13. Un método para impartir un perfil temporal y/o un perfil de sabor más similar al azúcar a una composición edulcorante, que comprende combinar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más edulcorantes en la composición edulcorante.
- 15 14. Una composición potenciadora del dulce, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad eficaz para proporcionar dulzor en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en donde el dulzor es mayor que el dulzor proporcionado por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.
- 15 15. Una formulación de concentrado saborizante que comprende
- i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
- 20 ii) un portador; y
- iii) opcionalmente al menos un adyuvante.
- 25 16. La formulación de concentrado saborizante según la reivindicación 15, en la que el al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes; y/o en la que el al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes; o en la que el al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados proteínicos, sales, un reductor del punto de congelación, un agente de nucleación, y combinaciones de los mismos; y/o que está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un líquido, un sólido, un semisólido, un material espumoso, una pasta, un gel, una crema, una loción, y combinaciones de los mismos; y/o en la que el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 está en una
- 30 concentración que es al menos 2 veces la concentración en una composición lista para usar.