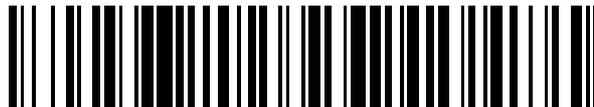


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 453**

51 Int. Cl.:

A23L 27/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2007 PCT/US2007/009828**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2007 WO07124152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07755907 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2010009**

54 Título: **Procesos para preparar composiciones saborizantes sólidas**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 793844 P
27.09.2006 US 847632 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

SENOMYX, INC. (100.0%)
4767 NEXUS CENTRE DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:

SHIGEMURA, RHONDI;
CHEN, QING;
DARMOHUSODO, VINCENT y
DEAN, AARON, R.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 640 453 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

Procesos para preparar composiciones saborizantes sólidas.

Campo de la invención

5 La invención que se describe en la presente memoria se refiere al uso de determinados modificadores del gusto sabroso («umami») de potencia elevada, como agentes saborizantes sabrosos y/o potenciadores de glutamato monosódico, para la preparación de alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles, y para procesos para preparar composiciones concentradas de saborizante alimentarias para uso en la preparación de alimentos y bebidas comestibles. La invención también se refiere a procesos para preparar algunos de los compuestos sápidos sabrosos descritos en la presente memoria.

10 Antecedentes de la invención

15 Durante siglos, diversas composiciones y/o compuestos naturales y no naturales se han agregado a los alimentos y bebidas comestibles (consumibles) para mejorar su gusto. Aunque desde hace tiempo se sabe que solo existen unos pocos tipos básicos de «gustos», la base biológica y bioquímica de la percepción del gusto se entendía escasamente, y la mayoría de los agentes para mejorar el gusto o modificar el gusto se han descubierto en gran medida a través de procesos simples de ensayo y error.

20 Por ejemplo, uno de los cinco gustos básicos conocidos es el sabor «sabroso» o «umami» del glutamato monosódico («MSG», por sus siglas en inglés), cuyas versiones sintéticas o naturales con frecuencia se agregan a los alimentos, a menudo en concentraciones de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 % en peso. Alternativamente, el MSG está presente y se puede agregar en forma de ciertos aditivos alimentarios, tales como extractos de levadura autolisados («AYE», por sus siglas en inglés) o proteínas vegetales hidrolizadas («HVP», por sus siglas en inglés), que a menudo se agregan a los alimentos y bebidas comestibles a una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 2 % en peso. Sin embargo, se sabe que el MSG produce reacciones adversas en algunas personas, y el MSG comprende cantidades significativas de sodio indeseables, pero se ha hecho escaso progreso en la identificación de sustitutos artificiales para el MSG.

25 También se sabe que unos pocos materiales de origen natural pueden aumentar o potenciar (multiplicar) la eficacia de MSG como agente saborizante sabroso, de manera que se necesite menos MSG para una aplicación saborizante dada. Por ejemplo, se sabe que los compuestos nucleotídicos de origen natural monofosfato de inosina (IMP, por sus siglas en inglés) y monofosfato de guanosina (GMP, por sus siglas en inglés) tienen un efecto multiplicador («potenciador») sobre el gusto sabroso de MSG. IMP y GMP también pueden estar presentes en aditivos alimentarios AYE o HVP, pero su aislamiento y purificación a partir de fuentes naturales son difíciles y costosos, o su síntesis y, por lo tanto, tienen una aplicación práctica limitada. Los compuestos de elevada potencia que sustituirían al sabor sabroso del MSG, o potenciarían la eficacia de cualquier MSG presente, de manera que se emplease menos MSG en las composiciones alimentarias, podrían tener un gran valor.

35 En los últimos años, se ha progresado en la biotecnología en general y en entender mejor los fenómenos biológicos y bioquímicos subyacentes a la percepción del gusto. Por ejemplo, recientemente se han identificado las proteínas receptoras del gusto que participan en la percepción del gusto en mamíferos. Particularmente, se han identificado dos familias diferentes de receptores acoplados a la proteína G que se cree que participan en la percepción del gusto, T2R y T1R. (Véase, por ejemplo, Nelson, *et al.*, *Cell* (2001) 106(3):381-390; Adler, *et al.*, *Cell* (2000) 100(6):693-702; Chandrashekar, *et al.*, *Cell* (2000) 100:703-711; Matsunami, *et al.*, *Nature* (2000) 404:601-604; Li, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99:4962-4966; Montmayeur, *et al.*, *Nature Neuroscience* (2001) 4(S):492-498; la patente estadounidense 6.462.148; y las publicaciones PCT WO 02/06254, WO 00/63166 art, WO 02/064631 y WO 03/001876, y la publicación de patente estadounidense n.º US 2003/0232407 A1).

45 Mientras que la familia T2R incluye una familia de más de 25 genes que participan en la percepción del gusto amargo, los T1R solo incluyen tres miembros, T1R1, T1R2 y T1R3. (Véase Li, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99:4962-4966.) Recientemente se describió en WO 02/064631 y/o WO 03/001876 que determinados miembros T1R, cuando se coexpresan en líneas celulares de mamíferos adecuadas, se juntan para formar receptores del gusto funcionales. En particular, se halló que la coexpresión de T1R1 y T1R3 en una célula hospedadora adecuada resulta en un receptor de gusto sabroso («umami») de T1R1/T1R3 funcional que responde a los estímulos del gusto sabroso, incluido MSG.

50 Más recientemente, determinadas publicaciones describieron el hallazgo y uso de determinados compuestos amida como sustancias sápidas de umami de potencia muy elevada y/o potenciadores sinérgicos del gusto «Umami» del MSG.

55 Sin embargo, los presentes solicitantes hallaron de forma inesperada que, al igual que muchos otros saborizantes artificiales conocidos, a concentraciones muy altas, algunos de los nuevos compuestos de potencia elevada pueden tener diferencias de sabor en comparación con MSG, tales como gustos secundarios deliciosos, un sabor

«persistente» en comparación con MSG o, en algunos casos, una percepción de hormigueo o adormecimiento de la lengua. Aunque dichos gustos secundarios pueden ser en realidad deseables en algunas formulaciones alimentarias (p. ej., salsas picantes y especiadas), en otras aplicaciones puede ser deseable minimizar o enmascarar cualquier gusto secundario. Dichos gustos secundarios se pueden volver evidentes si los compuestos sabrosos de potencia elevada no están bien dispersos dentro de las composiciones comestibles. Además, aunque la solubilidad de los compuestos de potencia elevada descubiertos recientemente es a menudo buena en medios acuosos y orgánicos polares, la solubilidad puede ser limitada en materiales hidrófobos/lipófilos tales como grasas y aceites, que son un componente natural de muchos alimentos. Por consiguiente, a veces, puede ser difícil lograr una formulación eficaz de los nuevos compuestos de sabor sabroso de potencia elevada para lograr una percepción humana óptima de los sabores sabroso/Umami, mientras se minimizan los gustos secundarios.

Sin embargo, cuando se ha descubierto una nueva entidad química, tal como los nuevos compuestos sabrosos de potencia elevada, que es segura para uso en humanos, el proceso de laboratorio original mediante el cual se produjo por primera vez el compuesto puede no ser óptimo para la producción de cantidades comerciales. No se han descrito procedimientos sintéticos a gran escala para la preparación de los compuestos sápidos sabrosos de potencia elevada *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*'-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida y 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida en la técnica anterior, y como tal, se comenzó una investigación de procesos adecuados para preparaciones a gran escala de los compuestos mencionados anteriormente.

Con este fin, se necesitan preparaciones de formulaciones que modulen y/o potencien el sabor sabroso y puedan proporcionar un sabor sabroso perceptible y/o potenciar el sabor de MSG, pero evitar y/o superar los problemas asociados con gustos secundarios y solubilidad, y que se puedan utilizar en una variedad de aplicaciones. Las composiciones y composiciones concentradas de saborizante sabrosas y métodos descritos en la presente memoria superan estas complicaciones y complejidades inesperadas.

Compendio de la invención

La invención que se describe en la presente memoria se refiere a procesos según se describen en las reivindicaciones para formular composiciones comestibles que comprenden compuestos de potencia elevada que tienen un sabor «Umami» sabroso o que pueden servir como potenciadores para el «sabor Umami» sabroso del glutamato monosódico.

La descripción precedente resume apenas determinados aspectos de la invención y no se pretende que sea, ni se deberá interpretar como, limitante de la invención en ningún sentido.

Descripción detallada de la invención

La invención que se describe en la presente memoria se puede entender con mayor facilidad con referencia a la siguiente descripción detallada de diversos aspectos de la invención y los Ejemplos incluidos en la misma y a las representaciones químicas y Tablas y su descripción anterior y posterior. Antes de describir y explicar los presentes compuestos, composiciones y/o métodos, se deberá entender que a menos que se indique específicamente lo contrario en las reivindicaciones, la descripción no se limita a alimentos ni métodos de preparación de alimentos específicos, vehículos o formulaciones comestibles específicos ni a modos particulares de formular los compuestos de la invención en productos o composiciones comestibles previstos para administración oral, dado que como bien lo sabe un experto en las técnicas relevantes, tales aspectos pueden variar.

Definiciones

Un «vehículo o excipiente comestiblemente, biológicamente o medicinalmente aceptable» es un medio y/o composición sólido o líquido que se utiliza para preparar una forma de dosificación deseada de los compuestos de la invención, a efectos de administrar los compuestos de la invención en una forma dispersada/diluida, con el fin de maximizar la eficacia biológica de los compuestos de la invención. Un vehículo comestiblemente, biológicamente o medicinalmente aceptable incluye muchos ingredientes alimentarios comunes, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o verduras, vinagre, marinadas, cerveza, vino, emulsiones naturales de agua/grasa tales como leche o leche condensada, aceites y materias grasas consumibles, ácidos grasos, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales tales como cloruro de sodio, harinas de trigo, disolventes tales como etanol, diluyentes consumibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales u otros portadores líquidos; auxiliares de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Un «sabor», en la presente memoria, hace referencia a la percepción del gusto y/o aroma en un sujeto, que incluye, dulce, ácido, salado, amargo, umami y otros. El sujeto puede ser un humano o un animal.

Un «agente saborizante», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o una sal biológicamente aceptable de este que induce un sabor o gusto en un animal o un humano.

Un «modificador de sabor», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o una sal biológicamente aceptable de este que modula, incluso potencia o aumenta, e induce, los gustos y/o aroma de un agente saborizante natural o sintético en un animal o un humano.

5 Un «potenciador de sabor», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o una sal biológicamente aceptable de este que potencia o «multiplica» los gustos o aroma de un agente saborizante natural o sintético.

«Sabor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a la sensación de gusto sabroso, «delicioso», «umami» típicamente inducida por el MSG (glutamato monosódico) en un animal o un humano.

10 «Agente saborizante sabroso», «compuesto sabroso» o «compuesto activador del receptor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o sal biológicamente aceptable de este que provoca la percepción de un sabor sabroso detectable en un sujeto, p. ej., MSG (glutamato monosódico) o un compuesto que activa un receptor T1R1/T1R3 *in vitro*. El sujeto puede ser un humano o un animal.

15 Un «modificador de sabor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o una sal biológicamente aceptable de este que modula, incluso potencia o aumenta, induce y bloquea el gusto sabroso de agentes saborizantes sabrosos naturales o sintéticos, p. ej., glutamato monosódico (MSG) en un animal o un humano.

Un «potenciador de sabor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto o una sal biológicamente aceptable de este que potencia o «multiplica» el gusto sabroso de agentes saborizantes sabrosos naturales o sintéticos, p. ej., glutamato monosódico (MSG) en un animal o un humano.

20 Un «compuesto activador del receptor umami», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto que activa un receptor umami, tal como un receptor T1R1/T1R3.

Un «compuesto modulador del receptor umami», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto que modula (activa, potencia o bloquea) un receptor umami.

25 Un «compuesto potenciador del receptor umami», en la presente memoria, hace referencia a un compuesto que potencia o aumenta el efecto de un compuesto activador de receptor umami natural o sintético, p. ej., glutamato monosódico (MSG).

30 Una «cantidad de agente saborizante sabroso», en la presente memoria, hace referencia a una cantidad de un compuesto que es suficiente para inducir el gusto sabroso en un producto o composición comestible o medicinal, o un precursor de estos. Un intervalo bastante amplio de una cantidad de agente saborizante sabroso puede ser de alrededor de 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades de agente saborizante sabroso pueden ser de alrededor de 0,01 ppm a alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0,05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 3 ppm.

35 Una «cantidad moduladora de sabor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que es suficiente para alterar (aumentar o reducir) el gusto sabroso en un producto o composición comestible o medicinal, o un precursor de estos, de forma suficiente para que lo perciba un sujeto humano. Un intervalo bastante amplio de una cantidad moduladora de sabor sabroso puede ser de alrededor de 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades moduladoras de sabor sabroso pueden ser de alrededor de 0,01 ppm a alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0,05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 3 ppm.

40 Una «cantidad potenciadora de sabor sabroso», en la presente memoria, hace referencia a una cantidad de un compuesto que es suficiente para potenciar el gusto de agentes saborizantes naturales o sintéticos, p. ej., glutamato monosódico (MSG) en un producto o composición comestible o medicinal. Un intervalo bastante amplio de una cantidad potenciadora de sabor sabroso puede ser de alrededor de 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades potenciadoras de sabor sabroso pueden ser de alrededor de 0,01 ppm a alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0,05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 3 ppm.

45 Una «cantidad moduladora de receptor umami», en la presente memoria, hace referencia a una cantidad que es suficiente para modular (activar, potenciar o bloquear) un receptor umami. Un intervalo preferible de una cantidad moduladora de receptor umami es 1 pM a 100 mM y los más preferiblemente 1 nM a 100 μM y lo más preferiblemente 1 nM a 30 μM. Un intervalo bastante amplio de una cantidad potenciadora de sabor umami puede ser de alrededor de 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades potenciadoras de sabor umami pueden ser de alrededor de 0,01 ppm a

alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0,05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 3 ppm.

5 Una «cantidad activadora o moduladora del receptor T1R1/T1R3» es una cantidad de compuesto que es suficiente para modular o activar un receptor T1R1/T1R3. Estas cantidades son preferiblemente iguales a las cantidades moduladoras de receptor umami.

Un «receptor umami» es un receptor de gusto que se puede modular mediante un compuesto sabroso. Preferiblemente, un receptor umami es un receptor acoplado a la proteína G y, más preferiblemente, el receptor umami es un receptor T1R1/T1R3.

10 Los compuestos descritos en la presente memoria modulan un receptor umami y preferiblemente son agonistas del receptor T1R1/T1R3. Un agonista de este receptor tiene el efecto de activar la cascada de señalización de la proteína G. En muchos casos, este efecto agonista del compuesto sobre el receptor también producir un sabor sabroso percibido en una prueba de degustación. Por lo tanto, es deseable que dichos compuestos de la invención sirvan como reemplazo para MSG, que no es tolerado por algunos, por ejemplo, en productos comestibles.

15 Además, este efecto agonista también es responsable del efecto de gusto sabroso sinérgico, que se produce cuando un compuesto se combina con otro agente saborizante sabroso tal como MSG. Los nucleótidos, IMP o GMP, se agregan de forma convencional a MSG, para intensificar el sabor sabroso de MSG, de manera que se necesita relativamente menos MSG para proporcionar el mismo sabor sabroso en comparación con MSG solo. Por lo tanto, es deseable que combinar los compuestos con otro agente saborizante sabroso tal como MSG en una composición o formulación comestible elimine de forma ventajosa la necesidad de agregar nucleótidos costosos, tales como IMP, como potenciador de sabor, mientras que se reduce o elimina de forma concomitante la cantidad de un compuesto sabroso tal como MSG necesario para proporcionar el mismo sabor sabroso en comparación con el compuesto sabroso o MSG solos.

25 Un «efecto sinérgico» se refiere al sabor sabroso potenciado de una combinación de compuestos sabrosos en comparación con la suma de los efectos de gusto o efectos asociados al sabor asociados con cada compuesto individual. En el caso de compuestos potenciadores del sabor sabroso, se puede indicar un efecto sinérgico sobre la eficacia de MSG para un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una relación de CE50 (que se define más adelante en la presente) de 2,0 o más, o preferiblemente 5,0 o más, o 10,0 o más, o 15,0 o más.

30 «Homogeneización», según se utiliza el término en la presente memoria, hace referencia a cualquier proceso para alterar el tamaño de partícula o gota (*p. ej.*, reducir el tamaño y/o crear una uniformidad de tamaño) en un fluido en condiciones de presión, corte y/o tensión. Se pretende que el término «homogeneización» incluya los muchos y diversos procesos de homogeneización que implican el uso de fuerzas ultrasónicas, de presión y/o mecánicas para homogeneizar un fluido. Los ejemplos de dichas técnicas de homogeneización incluyen, pero no se limitan a, homogeneización en dos etapas, homogeneización a presión elevada (también conocida como micronización), homogeneización a presión muy elevada (VPH, por sus siglas en inglés), homogeneización con rotador-estator, homogeneización con pala, mezcladoras de corte alto, sonicación, impulsores de corte alto, molienda y similares.

35 Cuando los compuestos descritos en la presente incluyen uno o más centros quirales, la estereoquímica de dichos centros quirales puede estar independientemente en la configuración R o S o una mezcla de las dos. Los centros quirales se pueden designar, además, como R o S o R,S o d,D, 1,L o d,l, D,L. En consecuencia, los compuestos amida, si pueden estar presentes en forma ópticamente activa, pueden estar presentes en realidad en forma de una mezcla racémica de enantiómeros, o en forma de los enantiómeros separados en forma sustancialmente aislada y purificada, o como una mezcla que comprende cualesquiera proporciones relativas de los enantiómeros.

40 Como se usa en la presente memoria, «residuo hidrocarburo» hace referencia a un subgrupo químico dentro de un compuesto químico mayor que tiene solo átomos de carbono e hidrógeno. El residuo hidrocarburo puede ser alifático o aromático, de cadena recta, cíclico, ramificado, saturado o insaturado. El residuo hidrocarburo, cuando se indica de esta forma, sin embargo, puede contener o estar sustituido por heteroátomos tales como O, S o N, o los halógenos (flúor, cloro, bromo y yodo), o grupos sustituyentes que contienen heteroátomos (OH, NH₂, NO₂, SO₃H y similares) además de los átomos de carbono e hidrógeno del residuo sustituyente. Por lo tanto, cuando se indica específicamente que contiene dichos heteroátomos, o se designa como «sustituido», el residuo hidrocarburo también puede contener grupos carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares, o puede contener heteroátomos insertados en el «esqueleto» del residuo hidrocarburo.

45 Como se usa en la presente memoria, «residuo inorgánico» hace referencia a un residuo que no contiene carbono, pero contiene al menos algunos heteroátomos, incluidos O, N, S, uno o más halógenos o iones de metal alcalino o metal alcalinotérreo. Los ejemplos incluyen, pero no se limita, a, H, Na⁺, Ca⁺⁺ y K⁺, halo, hidroxilo, NO₂ o NH₂.

50 Como se usa en la presente memoria, el término «alquilo», «alqueno» y «alquino» incluye sustituyentes monovalentes cíclicos y de cadena recta y ramificada que están respectivamente saturados, insaturados con al menos un enlace doble e insaturados con al menos un enlace triple.

- «Alquilo» hace referencia a un grupo hidrocarburo que se puede formar conceptualmente a partir de un alcano al retirar el hidrógeno de la estructura de un compuesto hidrocarburo que tiene cadenas de carbono rectas o ramificadas, y reemplazar el átomo de hidrógeno por otro átomo o grupo sustituyente. En algunas realizaciones de la invención, los grupos alquilo son «alquilo de C1 a C6» tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, terc-amilo, hexilo y similares. En algunas realizaciones de la invención, los grupos «alquilo de C1 a C4» (denominados alternativamente grupos «alquilo inferiores») son metilo, etilo, propilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo e iso-propilo. Algunos de los grupos alquilo preferidos de la invención tiene tres o más átomos de carbono, preferiblemente 3 a 16 átomos de carbono, 4 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono.
- Los grupos alqueno preferidos son «alqueno de C2 a C7», tales como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, así como dienos y trienos de cadenas rectas y ramificadas.
- Los grupos alquino preferidos son «alquino de C2 a C7» tales como etinilo, propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, así como di y tri-inos de cadenas rectas y ramificadas.
- Los residuos hidrocarburo pueden estar opcionalmente sustituidos. Dos de dichos sustituyentes opcionales en posiciones adyacentes se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, fusionado que contiene 3-8 miembros. Los sustituyentes opcionales son generalmente residuos hidrocarburo que pueden contener uno o más heteroátomos o un residuo inorgánico tal como H, Na⁺, Ca²⁺ o K⁺.
- Los términos «alquilo sustituido», «alqueno sustituido», «alquino sustituido» y «alqueno sustituido» denotan que los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno están sustituidos por uno o más, y preferiblemente uno o dos sustituyentes, preferiblemente grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi de C1 a C7, alcoxi-alquilo, oxo, cicloalquilo de C3 a C7, naftil, amino, amino(monosustituido), amino(disustituido), guanidino, heterociclo, heterociclo sustituido, imidazolilo, indolilo, pirrolidinilo, acilo de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, nitro, carboxi, carbamoilo, carboxamida, N-(alquilo de C1 a C6)carboxamida, N,N-di(alquilo de C1 a C6)carboxamida, ciano, metilsulfonilamino, tiol, alquiltio de C1 a C4 o alquilsulfonilo de C1 a C4. Los grupos alquilo sustituidos pueden estar sustituidos una vez o más veces y, preferiblemente, una vez o dos veces, con el mismo o con diferentes sustituyentes. En muchas realizaciones de la invención, un grupo preferido de grupos sustituyentes incluyen grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En muchas realizaciones de la invención que comprenden las listas anteriores de grupos sustituyentes, un grupo incluso más preferido de grupos sustituyentes incluye grupos hidroxilo, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y etoxi.
- Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen 2-oxo-prop-1-ilo, 3-oxo-but-1-ilo, cianometilo, nitrometilo, clorometilo, hidroximetilo, tetrahidropiraniloximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, aliloxycarbonilmetilo, aliloxycarbonilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butyl), 2-aminopropilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-bromoetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-yodoetilo, 2-yodoetilo, 1-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1-bromopropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, N-benzoil-2-aminoetilo, N-acetil-2-aminoetilo, N-benzoil-1-aminoetilo, N-acetil-1-aminoetilo y similares.
- Los ejemplos de los grupos alqueno sustituidos anteriores incluyen estirenilo, 3-cloro-propen-1-ilo, 3-cloro-buten-1-ilo, 3-metoxi-propen-2-ilo, 3-fenil-buten-2-ilo, 1-ciano-buten-3-ilo y similares. El isomerismo geométrico no es esencial y se pueden utilizar todos los isómeros geométricos para un alqueno sustituido dado.
- Los ejemplos de los grupos alquino sustituidos anteriores incluyen fenilacetilen-1-ilo, 1-fenil-2-propin-1-ilo y similares.
- El término «oxo» denota un átomo de carbono enlazado con dos átomos de carbono adicionales sustituidos por un átomo de oxígeno enlazado de forma doble con el átomo de carbono, que forman así un resto cetona.
- «Alcoxi» hace referencia a un grupo OR, en el que R es un alquilo o alquilo sustituido. «Alcoxi-alquilo» hace referencia a un grupo alquilo que contiene un alcoxi.
- Los grupos alcoxi preferidos son «alcoxi de C1 a C7» tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi y grupos similares. El término «alcoxi de C1 a C7 sustituido» significa que la porción alquilo del alcoxi puede estar sustituida de la misma forma que el alquilo de C1 a C6 sustituido. De forma similar, el término «fenilalcoxi de C1 a C7», tal como se usa en la presente, significa «alcoxi de C1 a C7» enlazado con un radical fenilo.
- «Alciloxi» hace referencia a un grupo OR, en el que R es un grupo acilo. Los grupos aciloxi preferidos son «aciloxi de C1 a C7» tales como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi y similares.

Como se usa en la presente memoria, «acilo» abarca las definiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y las formas hetero relacionadas que se acoplan con un residuo adicional a través de un grupo carbonilo. Los grupos acilo preferidos son «acilo de C1 a C7» tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, petanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares. Los grupos acilo más preferidos son acetilo y benzoilo.

- 5 Los residuos cicloalquilo son grupos hidrocarburo dentro de una molécula que comprenden al menos un anillo que tiene 3 a 8 átomo de carbono ligados en un anillo. Los ejemplos de dichos residuos cicloalquilo incluyen anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y cicloalcanos saturados bicíclicos o fusionados policíclicos tales como grupos decalina, grupos norbornilo y similares. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen «cicloalquilo de C3 a C7» tales como anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De forma similar, el término «cicloalquilo de C5 a C7» incluye los anillos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

«Cicloalquilo sustituido» indica que los anillos cicloalquilo anteriores están sustituidos preferiblemente por uno o dos halógeno, hidroxilo, alquiltio de C1 a C4, alquilsulfóxido de C1 a C4, alquilsulfonilo de C1 a C4, alquiltio sustituido de C1 a C4, alquilsulfóxido sustituido de C1 a C4, alquilsulfonilo sustituido de C1 a C4, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi-alquilo de C1 a C7, oxo amino(monosustituido), amino(disustituido), trifluorometilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino. En muchas realizaciones de grupos cicloalquilo sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

El término «cicloalquilenilo» significa un cicloalquilo, según se definió anteriormente, donde el radical cicloalquilo está enlazado en dos posiciones que conectan entre sí a dos grupos adicionales separados. De forma similar, el término «cicloalquilenilo sustituido» significa un cicloalquilenilo, donde el radical cicloalquilo está enlazado en dos posiciones que conectan entre sí a dos grupos adicionales separados e incorpora, además, al menos un sustituyente adicional.

El término «cicloalquenilo» indica preferiblemente un anillo 1,2 o 3-ciclopentenilo, un anillo 1,2,3 o 4-ciclohexenilo o un anillo 1,2,3,4 o 5-cicloheptenilo, mientras que el término «cicloalquenilo sustituido» denota los anillos cicloalquenilo anteriores sustituidos por un sustituyente, preferiblemente por un alquilo de C1 a C6, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C1 a C7, alcoxi-alquilo, trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonil oxo, amino(monosustituido), amino(disustituido), fenilo, fenilo sustituido, amino o amino protegido.

El término «heterociclo» o «anillo heterocíclico» denota anillos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos que tienen uno o más átomos de carbono conectados en un anillo que también tiene 1 a 5 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno insertados en el anillo. Estos anillos de 3 a 8 miembros pueden estar saturados, insaturados o parcialmente insaturados, pero están preferiblemente saturados. Un «anillo heterocíclico sustituido por amino» significa que cualquiera de los anillos heterocíclicos descritos anteriormente está sustituido por al menos un grupo amino. Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen furanilo, tiofuranilo, piperidilo, piridilo, morfolino, aziridinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, pirrolo y tetrahidrotiofen-ilo.

El término «heterociclo sustituido» o «anillo heterocíclico sustituido» significa que el anillo heterocíclico descrito anteriormente está sustituido, por ejemplo, por uno o más y, preferiblemente, uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes, cuyos sustituyentes preferiblemente pueden ser grupos halógeno, hidroxilo, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi, alcoxycarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, alcoxi-alquil amino, amino(monosustituido), amino(disustituido) carboxamida, N-(alquilo de C1 a C6)carboxamida, N, N-di(alquilo de C1 a C6)carboxamida, trifluorometilo, N-(alquilo de C1 a C6)sulfonil)amino, N-(fenilsulfonil)amino o sustituido por un anillo fusionado, tal como un benzo-anillo. En muchas realizaciones de grupos heterocíclicos sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

Un grupo «arilo» hace referencia a un resto monocíclico aromático, ligado bicíclico aromático o fusionado bicíclico aromático que comprende al menos un anillo de «benceno» aromático de seis miembros, preferiblemente que comprende entre 6 y 12 átomos de carbono del anillo, tales como grupos fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por diversos grupos sustituyentes orgánicos y/o inorgánicos, en donde el grupo arilo sustituido y sus sustituyentes comprenden entre 6 y 18, o preferiblemente 6 y 16 átomos de carbono totales. Los grupos sustituyentes opcionales preferidos incluyen 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

El término «heteroarilo» significa un derivado de arilo heterocíclico que preferiblemente contiene un sistema de anillo de cinco miembros o seis miembros conjugado y aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, insertados en el anillo heterocíclico insaturado y conjugado. Los grupos heteroarilo incluyen restos monocíclicos heteroaromáticos, ligados bicíclicos heteroaromáticos o fusionados bicíclicos heteroaromáticos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofuranilo,

5 oxazoloilo, isoxazolilo, ftalimido, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo o un furano o tiofurano directamente enlazado con un anillo fenilo, piridilo o pirrolilo y anillos heteroaromáticos insaturados y conjugados similares. Cualquier sistema de anillo heteroarilo monocíclico, ligado bicíclico o fusionado bicíclico que tiene las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones a lo largo del sistema de anillo se incluye en esta definición. Típicamente, los sistemas de anillo heteroaromáticos contienen 3-12 átomos de carbono del anillo y 1 a 5 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

10 El término «heteroarilo sustituido» significa que el anillo heteroarilo descrito anteriormente está sustituido, por ejemplo, por uno o más y, preferiblemente, uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes, cuyos sustituyentes preferiblemente pueden ser grupos halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C7, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi, alcoxycarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, alcoxi-alquil amino, amino(monosustituido), amino(disustituido), carboxamida, N-(alquilo de C1 a C6)carboxamida, N, N-di(alquilo de C1 a C6)carboxamida, trifluorometilo, N-(alquilo de C1 a C6)sulfonil)amino o N-(fenilsulfonil)amino. En muchas realizaciones de grupos heteroarilo sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

15 Los ejemplos del término «arilalquilo sustituido» incluyen grupos tales como 2-fenil-1-cloroetilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 4-(2,6-dihidroxifenil)-n-hexilo, 2-(5-ciano-3-metoxifenil)-n-pentilo, 3-(2,6-dimetilfenil)propilo, 4-cloro-3-aminobencilo, 6-(4-metoxifenil)-3-carboxi-n-hexilo, 5-(4-aminometilfenil)- 3-(aminometil)-n-pentilo, 5-fenil-3-oxo-n-pent-1-ilo y similares.

20 El término «arilalquilenilo» especifica un arilalquilo, según se definió anteriormente, donde el radical arilalquilo está enlazado en dos posiciones que conectan entre sí a dos grupos adicionales separados. La definición incluye los grupos de la fórmula: -fenil-alquil- y alquil-fenil-alquil-. Las sustituciones en el anillo fenilo pueden ser 1,2, 1,3 o 1,4. El término «arilalquilenilo sustituido» es un arilalquilenilo, según se definió anteriormente, que está sustituido, además, preferiblemente por halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, alquiltio de C1 a C4, alquilsulfóxido de C1 a C4, alquilsulfonilo de C1 a C4, alquiltio sustituido de C1 a C4, alquilsulfóxido sustituido de C1 a C4, alquilsulfonilo sustituido de C1 a C4, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi-alquilo de C1 a C7, oxo amino(monosustituido), amino(disustituido), trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonilo, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino o un grupo amino protegido en el anillo fenilo o en el grupo alquilo.

25 El término «fenilo sustituido» especifica un grupo fenilo sustituido por uno o más y, preferiblemente, uno o dos restos elegidos preferiblemente de los grupos que consisten en halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi, alcoxycarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, alcoxi-alquil amino, amino(monosustituido), amino(disustituido), carboxamida, N-(alquilo de C1 a C6)carboxamida, N, N-di(alquilo de C1 a C6)carboxamida, trifluorometilo, N-(alquilo de C1 a C6)sulfonil)amino, N-(fenilsulfonil)amino o fenilo, en el que el fenilo está sustituido o insustituido, de manera que, por ejemplo, resulta un bifenilo. En muchas realizaciones de grupos fenilo sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

30 Los términos «halo» y «halógeno» hacen referencia a los átomos de fluoro, cloro, bromo o yodo. Puede haber uno o más halógenos, que pueden ser iguales o diferentes. Los halógenos preferidos son cloro y fluoro. Aunque muchos de los compuestos de la invención que tienen átomos de halógeno como sustituyentes son muy eficaces para unirse a los receptores del gusto relevantes, dichos compuestos orgánicos halogenados a menudo pueden tener propiedades toxicológicas indeseadas cuando se administran a un animal in vivo. Por lo tanto, en muchas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), si hay un átomo de halógeno (incluido un átomo de fluoro o cloro) indicado como posible átomo sustituyente, un grupo preferido alternativo de sustituyentes NO incluirá los grupos halógeno, flúor ni cloro.

35 El término «amino(monosustituido)» hace referencia a un grupo amino con un sustituyente preferiblemente elegido del grupo que consisten en fenilo, fenilo sustituido, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, alquenilo de C2 a C7, alquenilo sustituido de C2 a C7, alquinilo de C2 a C7, alquinilo sustituido de C2 a C7, fenilalquilo de C7 a C12, fenilalquilo sustituido de C7 a C12 y anillo heterocíclico. El amino(monosustituido) puede tener, además, un grupo protector de amino que abarca el término «amino(monosustituido) protegido».

40 El término «amino(disustituido)» hace referencia a un grupo amino sustituido preferiblemente con dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, acilo de C1 a C7, alquenilo de C2 a C7, alquinilo de C2 a C7, fenilalquilo de C7 a C12 y fenilalquilo sustituido de C7 a C12. Los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término «alquileo sustituido» significa un grupo alquilo donde el radical alquilo está enlazado en dos posiciones que conectan entre sí a dos grupos adicionales separados e incorpora, además, un sustituyente adicional. Los ejemplos de «alquileo sustituido» incluyen aminometileno, 1-(amino)-1,2-etilo, 2-(amino)-1,2-etilo, 1-(acetamido)-1,2-etilo, 2-(acetamido)-1,2-etilo, 2-hidroxi-1,1-etilo, 1-(amino)-1,3-propilo.

5 Uno o más de los compuestos de la invención pueden estar presentes como una sal. El término «sal» abarca las sales que forman con el carboxilato aniones y nitrógenos amina e incluyen sales formadas con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos descritos más adelante. Además, el término incluye sales que se forman mediante reacciones estándar ácido-base con grupos básicos (tales como grupos amino) y ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido clorhídrico, fluorhídrico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mucico, D-glutámico, D-canfórico, glutámico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y ácidos similares.

15 El término «catión orgánico o inorgánico» hace referencia a contraiones para el anión carboxilato de una sal de carboxilato. Los contraiones se eligen de los metales alcalinos y alcalinotérreos, (tales como litio, sodio, potasio, bario, aluminio y calcio); amonio y mono, di y trialkilaminas tales como trimetilamina, ciclohexilamina; y cationes orgánicos, tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletibencilamonio, dibenciletildiamonio y cationes similares. Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Salts", Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19. Otros cationes abarcados por el término incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-metilglucosamina, y las formas protonadas de aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Además, cualquier forma zwitteriónica de los presentes compuestos formados por un ácido carboxílico y un grupo amino se denomina con este término. Por ejemplo, un catión para un anión carboxilato existirá cuando R2 o R3 se sustituya por un grupo (amonio cuaternario)metilo. Un catión preferido para el anión carboxilato es el catión sodio.

25 Los compuestos también pueden existir como solvatos e hidratos. Por lo tanto, estos compuestos se pueden cristalizar con, por ejemplo, aguas de hidratación, o una, varias, o cualquier fracción de estas de moléculas del disolvente de licor madre. Los solvatos e hidratos de tales compuestos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

30 El término «aminoácido» uno cualquiera de los veinte aminoácidos de origen natural o la forma D de uno cualquiera de los aminoácidos de origen natural. Además, el término «aminoácido» también incluye otros aminoácidos de origen no natural aparte de los aminoácidos D, que son equivalentes funcionales de los aminoácidos de origen natural. Dichos aminoácidos de origen no natural incluyen, por ejemplo, norleucina («Nle»), norvalina («Nva»), L- o D- naftalanina, ornitina («Orn»), homoarginina (homoArg) y otros conocidos en la técnica peptídica, tales como los descritos en M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1ª y 2ª ed. revisada, Springer-Verlag, Nueva York, NY, 1984 y 1993, y Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2ª ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984. Los aminoácidos y análogos de aminoácidos se pueden adquirir en el mercado (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) o sintetizar utilizando métodos conocidos en la técnica.

«Cadena lateral de aminoácido» hace referencia a cualquier cadena lateral de los «aminoácidos» descritos anteriormente.

40 «Sustituido/a», en la presente memoria, hace referencia a un resto sustituido, tal como un hidrocarburo, *p. ej.*, alquilo o bencilo sustituido en el que al menos un elemento o radical, *p. ej.*, hidrógeno, se reemplaza por otro, *p. ej.*, un hidrógeno se reemplaza por un halógeno como en clorobencilo.

45 Un residuo de una especie química, tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones concluyentes, hace referencia a un fragmento estructural, o un resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción o formulación posterior o producto químico particular, independientemente de si el fragmento estructural o resto se obtiene en realidad de la especie química. Por lo tanto, un residuo etilenglicol en un poliéster hace referencia a una o más unidades repetitivas de -OCH₂CH₂O- en el poliéster, independientemente de si el etilenglicol se utiliza para preparar el poliéster. De forma similar, un residuo 2,4-tiazolidinadiona en un compuesto químico hace referencia a uno o más restos -2,4-tiazolidinadiona del compuesto, independientemente de si el residuo se obtuvo al hacer reaccionar la 2,4-tiazolidinadiona para obtener el compuesto.

50 El término «residuo orgánico» define un residuo que contiene carbono, es *decir*, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono e incluye, pero no se limita a, los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los residuos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos, o estar enlazados con otra molécula a través de un heteroátomo, incluido oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo o alquiles sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, amida, *etc.* Los residuos orgánicos pueden comprender preferiblemente 1 a 18 átomos de carbono, 1 a 15 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono.

Se entiende por «cantidad eficaz» de un compuesto según se proporciona en la presente memoria, una cantidad suficiente del compuesto para proporcionar la regulación deseada de una función deseada, tal como activación de un receptor del gusto o para provocar la percepción del gusto. Como se señalará más adelante, la cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, condición general del sujeto, identidad específica y formulación del fármaco, etc. Por consiguiente, no es posible especificar una «cantidad eficaz» exacta. Sin embargo, un experto en la técnica puede determinar una cantidad eficaz adecuada utilizando solo experimentación habitual.

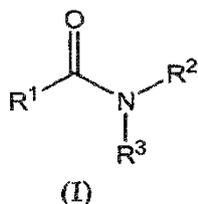
Cabe señalar que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un/una» y «el/la» incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a «un compuesto aromático» incluye mezclas de compuestos aromáticos.

A menudo, los intervalos se expresan en la presente memoria como de «alrededor de» un valor particular y/o a «alrededor de» otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otra realización incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando se expresan valores como aproximaciones, mediante el uso de «alrededor de» antepuesto, se entenderá que el valor particular forma otra realización. Se entenderá, además, que los valores terminales de cada uno de los intervalos son significativos en relación con el otro valor terminal e independientemente del otro valor terminal.

«Opcional» u «opcionalmente» significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia se produce e instancias en donde no. Por ejemplo, la frase «alquilo inferior opcionalmente sustituido» significa que el grupo alquilo inferior puede o no estar sustituido y que la descripción incluye alquilo inferior insustituido y alquilos inferiores donde hay sustitución.

Los compuestos amida sabrosos que se formularán

Muchos de los compuestos sabrosos de potencia elevada empleados en la formulación de composiciones comestibles descritas en la presente memoria incluyen los compuestos «amida» que se describieron recientemente en la publicación de patente estadounidense n.º US 2005/0084506 A1 y en la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0045953 A1 que comprende una descripción de compuestos «amida» que tienen una potencia extremadamente elevada como compuestos saborizantes Umami, métodos y ejemplos de su síntesis y datos sobre su eficacia biológica como saborizantes o sustancias sápidas Umami. Muchos de los compuestos amida sabrosos utilizados en las composiciones y formulaciones comestibles descritas en la presente memoria son compuestos orgánicos (que contienen carbono) que tienen todos al menos un grupo «amida» en los mismos, tienen la siguiente estructura general, a lo que se hará referencia de aquí en adelante como compuestos amida que tienen la Fórmula (I) que se muestra a continuación:



Los compuestos amida de la Fórmula (I) no incluyen ningún compuesto amida que se conoce por producirse naturalmente en sistemas biológicos ni alimentos, tales como péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, glucopéptidos o glucoproteínas o similares. Los compuestos amida de Fórmula (I) son compuestos amida sintéticos, artificiales y hechos por el hombre.

Para los compuestos de la Fórmula (I), los grupos R¹, R² y R³ se pueden definir y se definen adicionalmente, de forma independiente, de muchas formas, por ejemplo, como se describió en detalle en la publicación de patente estadounidense n.º US 2005/0084506 A1 y la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0045953 A1 que comprenden descripciones relacionadas con las estructuras y actividad biológica de los compuestos amida descritos en la presente memoria y métodos para su síntesis y purificación. Se contempla específicamente en la presente memoria que cualquiera de los subgéneros y/o especies de compuestos de Fórmula (I) descritos en la publicación de patente estadounidense n.º US 2005/0084506 A1 y la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0045953 A1 se puede emplear en las composiciones, procesos y/o métodos descritos en la presente memoria más adelante, para formar un producto comestible o medicinal de sabor sabroso o dulce modificado, o un precursor de estos.

En muchos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), R¹ comprende un residuo orgánico o basado en hidrocarburo que tiene al menos tres átomos de carbono y opcionalmente uno a 20, 15, 10, 8, 7, 6 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos o fósforo.

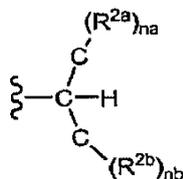
En muchos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), uno de R^2 y R^3 es opcionalmente H, y uno o ambos de R^2 y R^3 comprende un residuo orgánico o basado en hidrocarburo que tiene al menos tres átomos de carbono y opcionalmente uno a diez heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos o fósforo.

- 5 En muchos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), el peso molecular de los compuestos de Fórmula (I) debería ser menor que alrededor de 800 gramos por mol, o en realizaciones adicionales relacionadas menor o igual que alrededor de 700 gramos por mol, 600 gramos por mol, 500 gramos por mol, 450 gramos por mol, 400 gramos por mol, 350 gramos por mol o 300 gramos por mol. De forma similar, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener intervalos preferidos de peso molecular, tales como, por ejemplo, de alrededor de 175 a alrededor de 500 gramos por mol, de alrededor de 200 a alrededor de 450 gramos por mol, de alrededor de 225 a alrededor de 400 gramos por mol, de alrededor de 250 a alrededor de 350 gramos por mol.

10 Por ejemplo, en algunos aspectos, R^1 , R^2 y R^3 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en un arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alcoxi alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-R^4OH$, $-R^4OR^5$, $-R^4CN$, $-R^4CO_2H$, $-R^4CO_2R^5$, $-R^4COR^5$, $-R^4SR^5$ y $-R^4SO_2R^5$ y un derivado opcionalmente sustituido de estos que comprende 1, 2, 3, o 4 carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo o halógeno, y en donde R^4 y R^5 son residuos hidrocarburo de C_1 - C_6 .

15 En realizaciones adicionales relacionada de los compuestos amida de Fórmula (I), R^1 , R^2 y R^3 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alcoxi-alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, y derivados opcionalmente sustituidos de estos que comprenden 1, 2, 3, o 4 carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo, cloro o flúor. En ambas realizaciones recién mencionadas, un conjunto alternativo y preferido de grupos sustituyentes opcionales sería sustituyentes seleccionados independientemente de grupos sustituyente hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

20 En muchos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro grupo R^2 o R^3 es un grupo o residuo orgánico. Por ejemplo, en muchas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), al menos uno o R^2 y R^3 es un residuo orgánico ramificado o cíclico que tiene un átomo de carbono directamente enlazado con (a) el átomo de nitrógeno de amida y (b) dos átomos de carbono adicionales de otros residuos orgánicos, que son residuos orgánicos ramificados o cíclicos que comprenden átomos de hidrógeno adicionales y hasta 10 átomos de carbono adicionales opcionales y opcionalmente de cero a cinco heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, flúor y cloro. Dichos grupos R^2 y R^3 ramificados incluyen radicales orgánicos que tienen la fórmula:



25 en donde n_a y n_b se seleccionan independientemente de 1, 2 y 3, y cada residuo sustituyente R^{2a} o R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo o un residuo que contiene carbono que tiene opcionalmente de cero a cinco heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, y un halógeno. En algunas de dichas realizaciones, el R^{2a} o R^{2b} son grupos sustituyentes independientes, pero en otras realizaciones uno o más de los radicales R^{2a} o R^{2b} se pueden enlazar entre sí para formar estructuras de anillo.

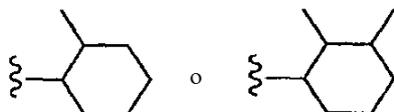
30 En algunos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), al menos uno de R^2 y R^3 es un radical alquilo ramificado que tiene 5 a 12 átomos de carbono, o al menos uno de R^2 y R^3 es un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo que comprende 5 a 12 átomo de carbono del anillo. En dichas realizaciones de R^2 y R^3 el radical alquilo ramificado o el anillo cicloalquilo o cicloalquenilo opcionalmente se puede sustituir con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, OH , SR^9 , halógeno, CN , NO_2 , CO_2R^9 , COR^9 , $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo y alquenilo. En algunos aspectos relacionados, los sustituyentes para los compuestos se pueden seleccionar de hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

35 En muchos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), al menos uno de R^2 o R^3 es un alquilo ramificado de C_3 - C_{10} o C_3 - C_{15} . Se halló que estos alquilos ramificados son grupos R^2 altamente eficaces para compuestos amida sabrosos. En aspectos adicionales, el alquilo ramificado C_3 - C_{10} opcionalmente se puede sustituir por uno o dos

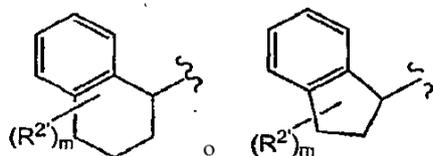
sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

5 En algunos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), al menos uno de R² o R³ es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono del anillo, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, hidroxilo y halógeno. En algunas realizaciones adicionales, al menos uno de R² o R³ es un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o un anillo piperidilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

10 En algunos aspectos, al menos uno de R² o R³ es un ciclohexilo, opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 grupos metilo. Los ejemplos de dichos anillos ciclohexilo sustituidos por metilo tienen la fórmula



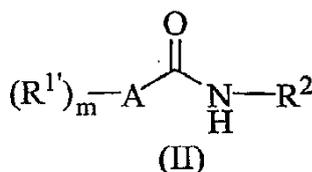
15 En algunos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), al menos uno de R² o R³ es un anillo 1-(1,2,3,4) tetrahidronaftaleno o un anillo 2,3-dihidro-1H-indeno que tiene la fórmula:



20 en donde m es 0, 1, 2 o 3 y cada R² se puede enlazar con el anillo aromático o no aromático y se selecciona independientemente de hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. Se entenderá que el isomerismo óptico y/o diastereomérico se puede producir en los anillos ciclohexilo o ciclopentilo de estos sustituyentes, y los isómeros ópticos y/o diastereómeros que difieren a menudo puede tener al menos algunas actividades biológicas que difieren.

Compuestos aromáticos o heteroaromáticos

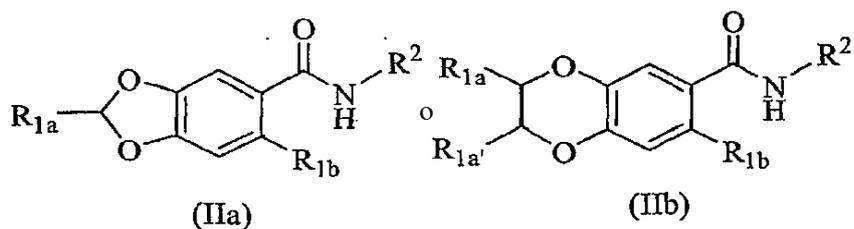
En muchos aspectos de los compuestos amida de Fórmula (I) que tienen actividad agonista del receptor sabroso, la invención se refiere a un subgénero de compuestos amida aromáticos que tienen la siguiente fórmula (II):



25 en la que A comprende un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; m es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, hidroxialquilo, OH, CN, CO₂H, CO₂R⁶, CHO, COR⁶, SR⁶, halógeno, alqueno, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y R⁶ es alquilo de C₁-C₆, y R² puede ser cualquiera de las realizaciones contempladas anteriormente en la presente memoria o similares.

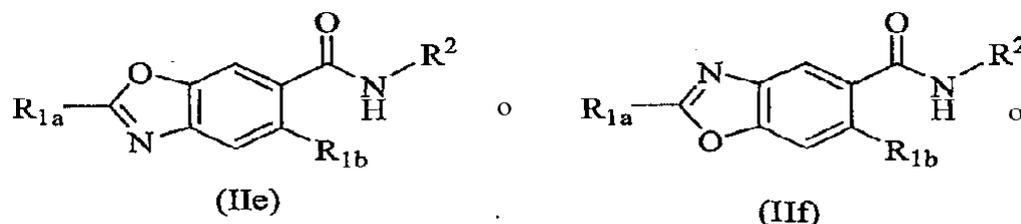
30 En muchos aspectos, el grupo A de la Fórmula (II) comprende un anillo arilo, *es decir*, contiene al menos un anillo fenilo (benceno) de seis miembros. Los arilos incluyen al menos anillos benceno y naftaleno, que pueden no estar sustituidos, pero en muchas realizaciones están sustituidos adicionalmente con al menos 1, 2 o 3 grupos sustituyentes R¹ seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

35 En algunas realizaciones preferidas, uno o dos de los grupos sustituyentes R¹ se enlazan entre sí para formar un anillo alquilenodioxi en un anillo fenilo, como se ejemplifica mediante las siguientes estructuras preferidas (II a) y (II b);



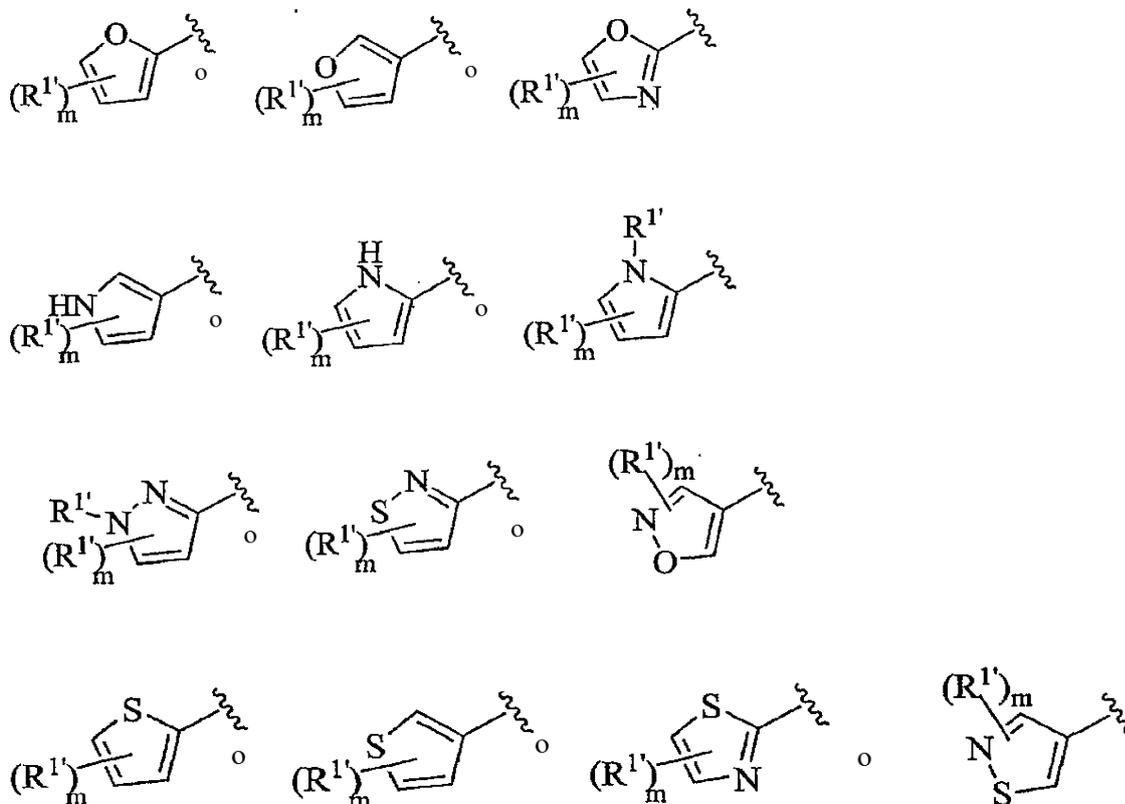
en donde R_{1a} , $R_{1a'}$ y R_{1b} son independientemente hidrógeno o un alquilo inferior, o alternativamente R_{1a} y R_{1b} son independientemente hidrógeno o metilo, o alternativamente ambos R_{1a} y R_{1b} son hidrógeno.

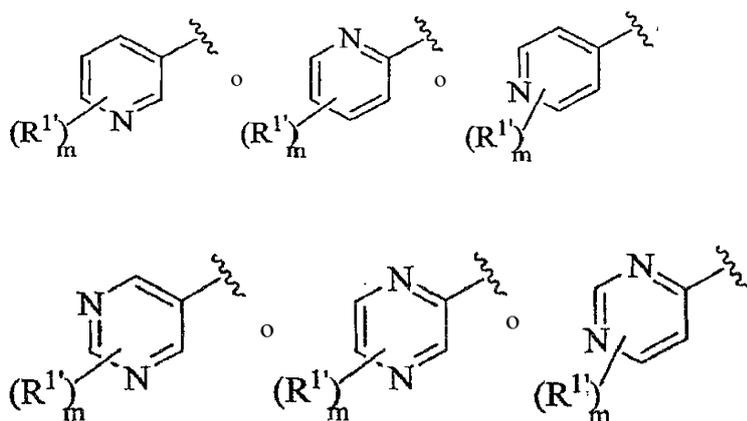
5 Los ejemplos adicionales de heteroarilos bicíclicos fusionados como grupos A se tipifican mediante los siguientes compuestos benzoxazol (Fórmula IIe) y (Fórmula IIf):



en donde R_{1a} o R_{1b} es independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

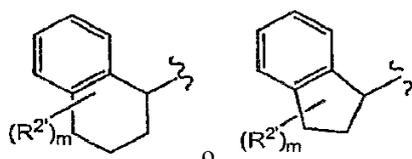
10 En muchas realizaciones de los compuestos amida de Fórmula (II), A es un anillo heteroarilo monocíclico. Los heteroarilos monocíclicos que se pueden utilizar como un grupo A en la Fórmula (II) se tipifican mediante las siguientes estructuras:





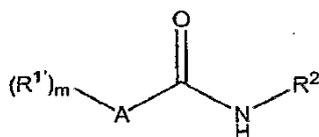
5 en donde m es 0, 1, 2 o 3 y cada $R^{1'}$ se selecciona independientemente de hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SCH_3 , SEt , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

En muchas realizaciones de los compuestos de los diversos subgéneros de Fórmula (II) descritos inmediatamente antes, al menos uno de R^1 o R^2 puede ser un alquilo ramificado C_3-C_{15} ; un ácido carboxílico sustituido por α o un éster de alquilo inferior de ácido carboxílico sustituido por α ; un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos
 10 hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SCH_3 , SEt , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi; un ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos metilo; o un anillo 1-(1,2,3,4) tetrahidronaftaleno o un anillo 2,3-dihidro-1H-indeno que tiene la fórmula:



15 en donde m es 0, 1, 2 o 3 y cada R^2 se puede enlazar con el anillo aromático o no aromático y se selecciona independientemente de hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SCH_3 , SEt , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi; como describimos anteriormente en la presente memoria en relación con los compuestos amida generales de Fórmula (I).

En muchos aspectos de la invención descritos en la presente memoria, los compuestos amida dentro del subgénero de compuestos amida aromáticos descritos más adelante se pueden emplear para formular el concentrado
 20 comestible y/o las composiciones comestibles finales;



en donde

i) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

25 iii) cada $R^{1'}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH , halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 y

iv) R^2 tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH , halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 ,

30 o una o más sales comestiblemente aceptables de estos,

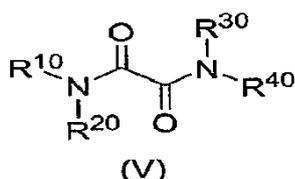
Los subgéneros de compuestos amida aromáticos o heteroaromáticos de Fórmula (II) descritos inmediatamente antes contienen muchos agonistas excelentes de receptores de gusto sabroso («umami») T1R1/T1R3, que son

eficaces para unirse a los receptores a concentraciones muy bajas del compuesto amida, en el orden de concentraciones micromolares o menores, y pueden inducir una sensación perceptible de un sabor umami sabroso en humanos y/o pueden servir como potenciadores del sabor umami sabroso de MSG.

- 5 Por consiguiente, muchos de los compuestos amida aromáticos o heteroaromáticos de Fórmula (II) se pueden utilizar como agentes saborizantes sabrosos o potenciadores de sabor sabroso cuando se ponen en contacto con una amplia variedad de productos y/o composiciones comestibles, o sus precursores, como se describe en otra parte de la presente memoria.

Compuestos oxalamida

- 10 En otro subgénero de compuestos amida de Fórmula (I), el compuesto amida es un compuesto oxalamida que tiene la Fórmula (V):



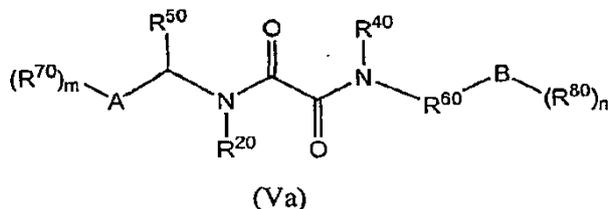
en donde R¹⁰ y R³⁰ se seleccionan cada uno independientemente de un residuo hidrocarburo que puede contener uno o más heteroátomos, o preferiblemente, R¹⁰ y R³⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arilalquilo, heteroarilo, heterociclo-alquilo o grupos opcionalmente sustituidos de estos, y

- 15 R²⁰ y R⁴⁰ son cada uno independientemente H o un residuo hidrocarburo que puede contener uno o más heteroátomos; preferiblemente, R²⁰ y R⁴⁰ son H o alquilo C₁-C₃ o grupos opcionalmente sustituidos de estos. Más preferiblemente, R²⁰ y R⁴⁰ son H. Además, pueden existir 0, 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes opcionales para R¹⁰ y R³⁰ seleccionados independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

- 20 En realizaciones preferidas de los compuestos oxalamida de Fórmula (V), R¹⁰ y R³⁰ se seleccionan independientemente de residuos hidrocarburo que tienen al menos tres átomos de carbono y opcionalmente uno a diez heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos o fósforo, y en donde R²⁰ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y un residuo hidrocarburo que tiene al menos tres átomos de carbono y opcionalmente uno a diez heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos o fósforo.

- 25 En muchas realizaciones preferidas de los compuestos oxalamida de Fórmula (V), R²⁰ y R⁴⁰ son hidrógeno. En dichas realizaciones, R¹⁰ y R³⁰ se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquil-alquilo y heterociclo-alquilo que comprende cinco a 15 átomos de carbono, en donde cada uno de R¹⁰ y R³⁰ puede comprender opcionalmente uno a uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

- 30 En muchas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (V), el compuesto oxalamida tiene la Fórmula (Va):

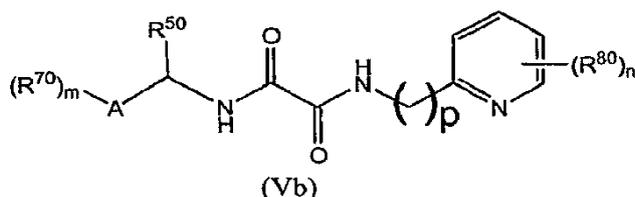


- 35 en la que A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo; m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8; R²⁰ y R⁴⁰ son hidrógeno, R⁵⁰ es hidrógeno o un alquilo o residuo de alquilo sustituido que comprende uno a cuatro átomos de carbono; R⁶⁰ está ausente o es un alqueno de C₁-C₅ o un alqueno sustituido de C₁-C₅; R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR⁹, halógeno, CN, NO₂, CO₂R⁹, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, SOR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y alquenilo de C₁-C₆.

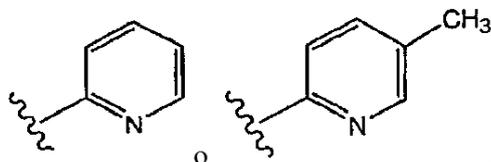
En realizaciones preferidas de los compuestos oxalamida de Fórmula (Va), R^{60} es un grupo $-CH_2CH_2-$, A y B se seleccionan independientemente de anillos fenilo, piridilo, furanilo, tiofuranilo y pirrolilo y R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente de grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

5 En algunas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (Va), A y B son independientemente un anillo fenilo, piridilo, furanilo, benzofuranilo, pirrol, benzotiofeno, piperidilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3; R^{20} y R^{40} son hidrógeno; R^{50} es hidrógeno o metilo; R^{60} es un alquileo de C_1-C_5 o preferiblemente de C_2 ; R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente de los grupos hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

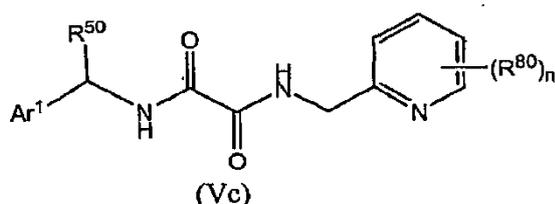
En muchas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (V), el compuesto oxalamida tiene la Fórmula (Vb):



15 en la que A es un anillo fenilo, piridilo, furanilo, benzofuranilo, pirrol, benzotiofeno, piperidilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3; R^{50} es hidrógeno o metilo; P es 1 o 2; y R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi, o dos de R^{70} juntos forman un anillo metilenodioxo. En algunas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (Vb), el radical piridil- R^{80} tiene la estructura:

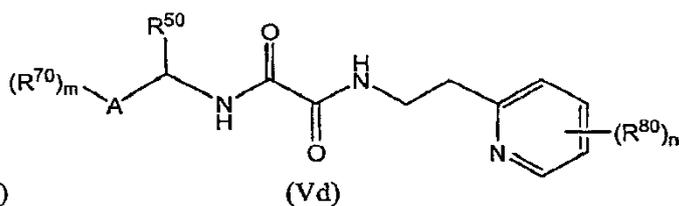


20 En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos amida de Fórmula (V), el compuesto oxalamida tiene la Fórmula (Vc):



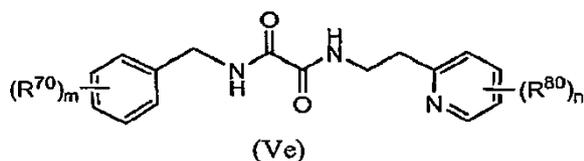
25 en la que Ar^1 es un anillo arilo o heteroarilo sustituido que comprende cinco a 12 átomos de carbono; R^{50} es hidrógeno o metilo; n es 0, 1, 2 o 3; cada R^{80} se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En algunas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (Vc), Ar^1 es un fenilo 2-, 3- o 4-mono-sustituido, fenilo 2,4-, 2,3-, 2,5, 2,6, 3,5- o 3,6-disustituido, fenilo 3-alquilo-4-sustituido, un fenilo trisustituido, en donde los grupos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi, o dos sustituyentes adyacentes juntos forman un anillo metilenodioxo en el anillo fenilo. En algunas realizaciones de los compuestos oxalamida de Fórmula (Vc), Ar^1 es un anillo heteroarilo sustituido que comprende 5 a 12 átomos de carbono y en donde los grupos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

35 En determinadas realizaciones preferidas de los compuestos amida de Fórmula (V), el compuesto oxalamida tiene la Fórmula (Vd):

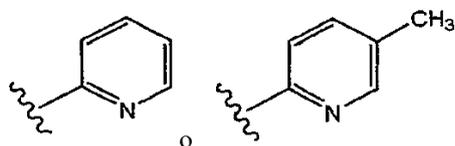


5 en la que A es un anillo arilo o heteroarilo sustituido que comprende cinco a 12 átomos de carbono; R⁵⁰ es hidrógeno o metilo; n es 0, 1, 2 o 3; cada R⁸⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. Preferiblemente, A es un anillo fenilo, piridilo, furanilo, pirrol, piperidilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido por 1, 3 o 3 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

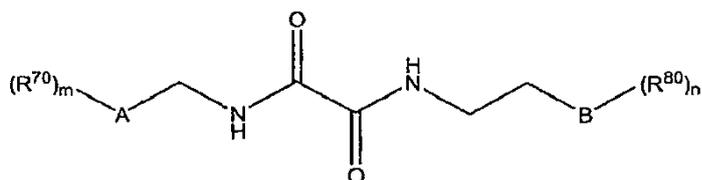
En algunos aspectos de los compuestos amida de Fórmula (V), el compuesto oxalamida tiene la Fórmula (Ve):



10 en la que m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3; R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR⁹, halógeno, CN, NO₂, CO₂R⁹, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, SOR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de grupos H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y alquenilo de C₁-C₆. En aspectos relacionados, R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. Preferiblemente, el radical piridil-R⁸⁰ del compuesto oxalamida de Fórmula (Ve) tiene la estructura:



20 Por último, en algunos aspectos relacionados con procesos para producir composiciones concentradas saborizantes sabrosas que se describen en la presente memoria más adelante, otro subgénero de compuestos oxamamida que incluye numerosos agonista de potencia elevada de receptores de gusto sabroso («umami») T1R1/T1R3 incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras:



25 en donde

i) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

ii) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

30 iii) R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR⁹, halógeno, CN, NO₂, CO₂R⁹, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, SOR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y alquenilo de C₁-C₆, o dos de R⁷⁰ juntos forman un anillo metilenodioxi,

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;

Como se puede observar a partir de la inspección de los Ejemplos adjuntos en la presente memoria más adelante, los compuestos oxalamida descritos anteriormente son excelentes agonistas de receptores de gusto sabroso («umami») T1R1/T1R3 a concentraciones muy bajas, en el orden de concentraciones micromolares o menores, y pueden inducir una sensación perceptible de un sabor umami sabroso en humanos y/o pueden servir como potenciadores del sabor umami sabroso de MSG. Por consiguiente, los compuestos oxalamida se pueden utilizar como agentes saborizantes sabrosos o potenciadores de sabor sabroso cuando se ponen en contacto con una amplia variedad de productos y/o composiciones comestibles, o sus precursores, como se describe en otra parte de la presente memoria.

10 Compuestos comestiblemente o farmacéuticamente aceptables

Muchos de los compuestos amida de Fórmula (I) o sus diversos subgéneros enumerados comprenden grupos ácidos o básicos, de manera que dependiendo del carácter ácido o básico («pH») de las composiciones comestibles o medicinales en las que se formulan, pueden estar presentes como sales, que son preferiblemente sales comestiblemente aceptable (*es decir*, designadas como generalmente consideradas inocuas, o GRAS (por sus siglas en inglés)) o farmacéuticamente aceptables (muchas de estas han sido reconocidas por la Administración Federal de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos).

Los compuestos amida de Fórmula (I) que tienen grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, tenderán (a un pH fisiológico casi neutro) a estar presentes en disolución en forma de carboxilatos aniónicos y, por lo tanto, en realizaciones preferidas, tendrán un catión asociado comestiblemente y/o farmacéuticamente aceptable, muchos de los cuales son conocidos para los expertos en la técnica. Dichos cationes comestiblemente y/o farmacéuticamente aceptables incluyen cationes de metal alcalino (cationes de litio, sodio y potasio), cationes de metal alcalinotérreo (magnesio, calcio y similares), o amonio (NH_4^+) o cationes de amonio orgánicamente sustituidos, tales como cationes (R-NH_3^+).

Los compuestos amida de Fórmula (I) que tienen grupos sustituyentes básicos, tales como grupos heterocíclicos que contienen amino o nitrógeno, tenderán (a un pH fisiológico casi neutro o al pH ácido común en muchos alimentos) a estar presentes en disolución en forma de grupos amonio catiónicos y, por lo tanto, en realizaciones preferidas, tendrán un anión asociado comestiblemente y/o farmacéuticamente aceptable, muchos de los cuales son conocidos para los expertos en la técnica. Dichos grupos aniones comestiblemente y/o farmacéuticamente aceptables incluyen la forma aniónica de una variedad de ácidos carboxílicos (acetatos, citratos, tartratos, sales aniónicas de ácidos grasos, *etc.*), haluros (especialmente fluoruros o cloruros), nitratos y similares.

Los compuestos amida de Fórmula (I) y sus diversos subgéneros deberían ser preferiblemente comestiblemente aceptables, es decir, considerados adecuados para consumo en alimentos o bebidas y deberían ser también farmacéuticamente aceptables. El método típico para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es hacer que el compuesto se someta a prueba y/o sea evaluado por un Panel de Expertos de la Asociación de Fabricantes de Extractos y Sabores y lo declare como «generalmente considerado inocuo» («GRAS»). El proceso de evaluación de FEMA/GRAS para compuestos saborizantes es complejo, pero conocido para los expertos en las técnicas de preparación de productos alimentarios, tal como lo describen Smith et al. en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21", *Food Technology*, 57(5), págs. 46-59, mayo de 2003.

Cuando se evalúa en el proceso FEMA/GRAS, un nuevo compuesto saborizante típicamente se somete a prueba para determinar cualquier efecto tóxico adverso en ratas de laboratorio cuando se alimenta a dichas ratas durante al menos alrededor de 90 días a una concentración de 100 veces, o 1000 veces, o incluso concentraciones más altas que la concentración permitida máxima propuesta del compuesto en una categoría específica de productos alimentarios que se consideran para aprobación. Por ejemplo, dichas pruebas con los compuestos amida de la invención podrían implicar combinar el compuesto amida con alimento para ratas y alimentar a las ratas de laboratorio tales como ratas CrI:CD(SD)IGS BR, a una concentración de alrededor de 100 miligramos/kilogramo de peso corporal/día durante 90 días, y luego sacrificar y evaluar a las ratas mediante diversos procedimientos de prueba médicos para demostrar que el compuesto amida de Fórmula (I) no provoca efectos tóxicos adversos en las ratas.

Cuatro de los compuestos (descritos adicionalmente en los ejemplos 1, 24, 26 y 30 más adelante) se han evaluado exitosamente en el proceso FEMA-GRAS y declarado como «generalmente considerados inocuos».

Los compuestos como potenciadores del gusto sabroso

Se pretende que los compuestos amida de Fórmula (I) y sus diversos subgéneros y especies de compuestos, según se describieron anteriormente, sean compuestos saborizantes de gusto sabroso o modificadores de sabor para productos comestibles o medicinales. Como es evidente a partir de las enseñanzas y Ejemplos en la presente memoria, muchos compuestos de Fórmula (I) son agonistas de un receptor «sabroso» hT1R1/hT1R3, al menos a concentraciones de compuesto amida relativamente altas y, por consiguiente, muchos de los compuestos amida de

Fórmula (I) pueden tener utilidad como saborizantes o potenciadores de sabor sabroso, al menos a concentraciones relativamente altas.

Sin embargo, es preferible utilizar tan poco como sea posible de dichos saborizantes artificiales, a efectos de minimizar los costos. Además, es deseable desarrollar composiciones comestibles que no tengan ningún «gusto extraño» que pueda resultar en caso de que los compuestos descritos anteriormente se utilicen a concentraciones innecesariamente altas. Por consiguiente, es deseable someter a prueba los compuestos de Fórmula (I) para determinar su eficacia como agonistas del receptor de gusto a niveles de concentración más bajos, con el fin de identificar los compuestos amida mejores y más eficaces entre los compuestos de Fórmula (I). Como se describió en WO 03/001876 y la publicación de patente estadounidense n.º US 2003-0232407 A1, y según se describe en la presente memoria, en la actualidad existen procedimientos de laboratorio para medir las actividades agonistas de compuestos para los receptores «sabrosos» hT1R1/hT1R3. Dichos métodos de medición típicamente miden una «CE₅₀», es decir, la concentración en que el compuesto provoca el 50 % de activación del receptor relevante.

Preferiblemente, los compuestos amida de Fórmula (I) que son modificadores del sabor sabroso tienen una CE₅₀ para el receptor hT1R1/hT1R3 de menos de alrededor de 10 µM. Más preferiblemente, dichos compuestos amida tienen una CE₅₀ para el receptor hT1R1/hT1R3 de menos de alrededor de 5 µM, 3 µM, 2 µM, 1 µM o 0,5 µM.

En algunas realizaciones, los compuestos amida de Fórmula (I) son moduladores o potenciadores del sabor sabroso de la actividad agonista del glutamato monosódico para un receptor hT1R1/hT1R3. A continuación, en la presente memoria, se describe un procedimiento de ensayo para las denominadas relaciones de CE₅₀, es decir, para disolver un compuesto de Fórmula (I) en agua que contiene MSG y medir el grado en que el compuesto amida baja la cantidad de MSG necesaria para activar el 50 % de los receptores hT1R1/hT1R3 disponibles. Preferiblemente, los compuestos amida de Fórmula (I), cuando se disuelven en una disolución de agua que comprende alrededor de 1 µM de compuesto amida reducirán la CE₅₀ observada de glutamato monosódico para un receptor hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293-Gα15 en al menos 50 %, es decir, el compuesto amida tendrá una relación de CE₅₀ de al menos 2,0, o preferiblemente 3,0, 5,0 o 7,0.

Los ensayos identificados anteriormente son útiles para identificar los compuestos amida de Fórmula (I) más potentes para propiedades de modificador o potenciador de gusto sabroso y se cree que los resultados de dichos ensayos se correlacionan bien con la percepción del gusto sabroso actual en animales y humanos, pero los resultados de los ensayos se pueden confirmar, en última instancia, al menos para los compuestos de Fórmula (I) más potentes, mediante pruebas de degustación en humanos. Dichos experimentos de prueba de degustación en humanos se pueden cuantificar y controlar al degustar los compuestos candidatos en disoluciones acuosas, o alternativamente, al degustar las amidas de la invención en composiciones alimentarias reales.

Por consiguiente, a efectos de identificar los modificadores o agentes de gusto sabroso más potentes, una disolución de agua que comprende una cantidad modificadora de sabor sabroso del compuesto amida debería tener un gusto sabroso según lo determina la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores humanos.

De forma correspondiente, a efectos de identificar los potenciadores de gusto sabroso más potentes, una disolución de agua que comprende una cantidad modificadora de sabor sabroso de un compuesto amida de Fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico, tendría un gusto sabroso aumentado en comparación con una disolución de agua testigo que comprende 12 mM de glutamato monosódico, según lo determina la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores humanos. Preferiblemente, a efectos de identificar los potenciadores de gusto sabroso más potentes, una disolución de agua que comprende una cantidad modificadora de sabor sabroso (preferiblemente alrededor de 30, 10, 5 o 2 ppm) del compuesto amida de Fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico, tendrá un gusto sabroso aumentado en comparación con una disolución de agua testigo que comprende 12 mM de glutamato monosódico y 100 µM de monofosfato de inosina, según lo determina la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores humanos.

Además, según se describe más adelante en la presente memoria, los degustadores humanos han degustado diversos compuestos amida y/o oxalamida descritos anteriormente, según se formularon en formulaciones comestibles modelo, y han informado típicamente que las composiciones comestibles modificadas tienen el gusto «sabroso, Umami» y/o las características deliciosas de alimentos que contiene MSG, particularmente si los compuestos amida y/o oxalamida están bien dispersados en la composición comestible, a concentraciones de alrededor de 0,1 a alrededor de 3 ppm, o de alrededor de 0,2 a alrededor de 2 ppm. Por consiguiente, cuando se formulan y aplican de forma adecuada a alimentos y bebidas comestible adecuados, los usos nuevos y favorables de los compuestos descritos anteriormente incluyen, pero no se limitan a:

i. Intensificar las percepciones de sabor sabroso, de carne y/o salado en ingredientes concentrados de sabor tales como bases, concentrados, mezclas para condimentar, extractos de levadura autolisados y proteínas vegetales hidrolizadas

ii. Intensidades picantes intensificada y potenciadas en ingredientes saborizantes tales como extractos enteros/molidos/en oleoresina de diversas hierbas y especias.

iii. Intensidades de sabor aumentadas de los ácidos de alimentos tales como ácidos acético, cítrico, málico, tartárico, fosfórico y

iv. Un nuevo sabor dimensional sabroso que intensifica el sabor kokumi y los sabores de otros saborizantes basados en proteínas hidrolizados. Kokumi es una palabra japonesa para la intensidad y continuidad de un sabor sabroso.

5 Sin embargo, si los compuestos amida y/u oxalamida no están dispersados de forma adecuada en la composición, o las concentraciones de dichos compuestos son demasiados altas, el sabor sabroso puede «persistir» más que el gusto de MSG, y se pueden percibir gustos secundarios metálicos y/o una sensación física de hormigueo. Dichos «gustos extraños» a veces se pueden enmascarar, pero para garantizar la consistencia y homogeneidad de los sabores, el procesamiento, formulación y aplicación cuidadosos de los compuestos en composiciones concentradas de sabor diluidas «fáciles de usar», que se pueden manipular y aplicar fácilmente a composiciones comestibles tradicionales, están entre las invenciones descritas en la presente memoria. Dichas composiciones concentradas saborizantes pueden ser líquidas o sólidas, o pueden constar de componentes diluyentes de sabor hidrófilos o hidrófobos.

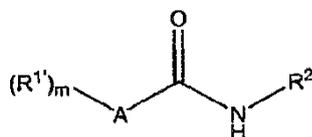
15 Los componentes amina y/u oxalamida sabrosos de la invención típicamente tienen al menos alguna solubilidad en agua, de manera que, para aplicaciones de uso final adecuadas, simplemente al disolver los compuestos amida y/u oxalamida sabrosos en agua se puede formar una disolución acuosa de los compuestos amida y/u oxalamida sabrosos y/o MSG, AYE o HVP, u otros componentes deseables. Sin embargo, a menudo se pueden lograr concentraciones más altas de los compuestos amida y/u oxalamida sabrosos en composiciones concentradas saborizantes sabrosas al disolver los compuestos y otros componentes en disolventes orgánicos comestiblemente aceptables. Por consiguiente, la descripción se refiere a procesos para preparar una composición concentrada saborizante sabrosa líquida que comprende:

a) mezclar en cualquier orden

25 i) una fase líquida que comprende uno o más disolventes comestiblemente aceptables seleccionados del grupo que consiste en alcohol bencílico, citrato de trietilo, benzoato de bencilo, triacetina, glicerina, propilenglicol o un éter de metilo o etilo de estos o un éster de acetato de estos,

ii) glutamato monosódico o ácido glutámico, y

iii) uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



en donde

30 (1) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(2) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

(3) cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄, y

35 (4) R² tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄, o una o más sales comestiblemente aceptables de estos,

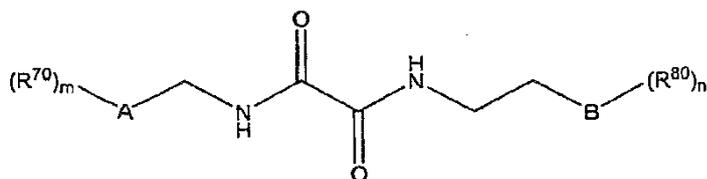
para formar una composición concentrada saborizante sabrosa líquida que comprende al menos 10 ppm del uno o más compuestos amida o una sal comestiblemente aceptable de estos.

40 La descripción también se refiere a procesos para preparar una composición concentrada saborizante sabrosa líquida que comprende:

a) mezclar en cualquier orden

45 i) una fase líquida que comprende uno o más disolventes comestiblemente aceptables seleccionados del grupo que consiste en alcohol bencílico, citrato de trietilo, benzoato de bencilo, triacetina, glicerina, propilenglicol o un éter de metilo o etilo de estos o un éster de acetato de estos,

ii) glutamato monosódico o ácido glutámico y uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



en donde

(1) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

5 (2) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

(3) R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, OH, SR^9 , halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^9 , COR^9 , $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alqueniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y alqueniilo de C_1-C_6 , o dos de R^{70} juntos forman un anillo metilenodioxo,

10

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;

para formar una composición concentrada saborizante sabrosa líquida que comprende al menos 10 ppm del uno o más compuestos oxalamida o una sal comestiblemente aceptable de estos.

Dichas composiciones concentradas saborizantes sabrosas líquidas pueden comprender concentraciones más alta de alrededor de 10 ppm a alrededor de 10.000 ppm, de alrededor de 50 ppm a alrededor de 5.000 ppm, o de alrededor de 100 ppm a alrededor de 1000 ppm del uno o más compuestos amida u oxalamida, o una sal comestiblemente aceptable de estos, y la relación molar de la suma de los moles del glutamato monosódico o ácido glutámico dividida entre la suma de los moles del uno o más compuestos amida es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1000:1, o de alrededor de 10:1 a alrededor de 500:1, o de alrededor de 20:1 a alrededor de 300:1. En muchos aspectos, la composición concentrada saborizante sabrosa líquida comprende, además, agua.

15

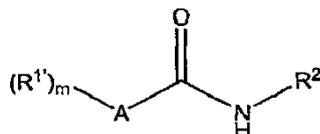
20

Además, según se indicó anteriormente, se halló de forma inesperada que en aplicaciones favorables que implican composiciones comestibles líquidas y/o semisólidas, la presencia de los compuestos amida y/u oxalamida sabrosos descritos anteriormente puede intensificar de forma notable la percepción humana de la sal (cloruro de sodio), a efectos de posibilitar la producción de formulaciones con sodio reducido de composiciones comestibles. Asimismo, las formulaciones con sodio reducido de composiciones comestibles conocidas anteriormente utilizan como sustituto el cloruro de potasio (KCl) para el cloruro de sodio (NaCl), pero el cloruro de potasio, si se utiliza en concentraciones crecientes, puede introducir un gusto extraño metálico, un efecto que los Solicitantes descubrieron de forma sorprendente que los compuestos amida y/u oxalamida pueden enmascarar de forma parcial o completa. Por consiguiente, la descripción se refiere a un proceso para reducir el contenido de sodio en una sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne sabroso que comprende cloruro de sodio y glutamato monosódico al

25

30

a) reformular una sopa, caldo, consomé, salsa, jugo de carne o un precursor de estos existente para que comprenda al menos al menos alrededor de 0,01 ppm de un compuesto amida que tiene la fórmula



en donde

35 i) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

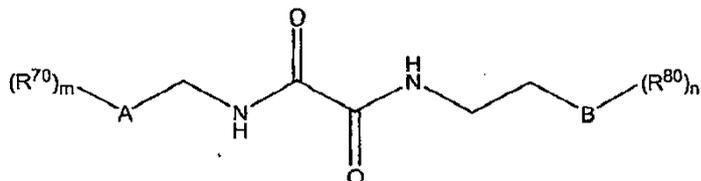
iii) cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH, halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 , y

40

iv) R^2 tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH, halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 , o una o más sales comestiblemente aceptables de estos,

b) y reducir la cantidad de una o más sales de sodio agregadas a la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne reformulado en al menos alrededor de 5 % en comparación con la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne existente. Además, la descripción se refiere a un proceso para reducir el contenido de sodio en una sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne sabroso que comprende cloruro de sodio y glutamato monosódico al

- 5 i) reformular una sopa, caldo, consomé, salsa, jugo de carne o un precursor de estos existente para que comprenda al menos al menos alrededor de 0,01 ppm de uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



en donde

- 10 (1) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

(2) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

- 15 (3) R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR⁹, halógeno, CN, NO₂, CO₂R⁹, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, SOR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo, y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y alqueno de C₁-C₆, o dos de R⁷⁰ juntos forman un anillo metilenodioxi,

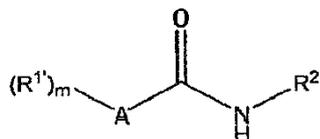
o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;

- 20 b) y reducir la cantidad de una o más sales de sodio agregadas a la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne reformulado en al menos alrededor de 5 % en comparación con la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne existente.

En dichos procesos de reformulación, la cantidad de sodio agregada a la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne que comprende el compuesto amida se puede reducir en al menos alrededor de 10, u opcionalmente 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 % en peso, en comparación con las formulaciones de sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne existentes previamente, mientras se mantiene el buen gusto según lo perciben los humanos. De forma ideal, el contenido de sal de la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne reformulado, según lo juzga una mayoría de un panel de al menos ocho degustadores humanos, no se puede distinguir por el gusto con respecto a la sopa, caldo, consomé, salsa o jugo de carne existente previamente.

La invención se refiere a un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sólida, que comprende:

- 30 a) proporcionar uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



en donde

i) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

- 35 iii) cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄ y

iv) R² tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄,

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos, y

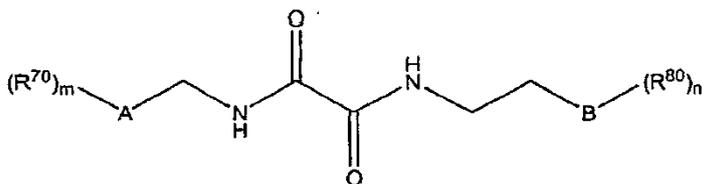
b) disolver el uno o más compuestos amida o sales comestiblemente aceptables de estos en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante;

5 c) poner en contacto la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia; y

d) retirar o permitir la pérdida de líquidos de la composición intermedia a efectos de formar una composición concentrada saborizante sólida.

Aspectos similares de la invención se refieren a un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sólida, que comprende:

10 a) proporcionar uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



en donde

i) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

15 ii) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

iii) R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR⁹, halógeno, CN, NO₂, CO₂R⁹, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, SOR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo, y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y alqueno de C₁-C₆, o dos de R⁷⁰ juntos forman un anillo metilendioxo,

20

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;

b) disolver el uno o más compuestos oxalamida o sales comestiblemente aceptables de estos en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante;

25 c) poner en contacto la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia; y

d) retirar o permitir la evaporación de líquidos de la composición intermedia a efectos de formar una composición concentrada saborizante sólida.

En dichos procesos, el compuesto amida u oxalamida que tiene un efecto saborizante muy potente primero se diluye al disolverlo en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante en la que las moléculas saborizantes se dispersan o disuelven a concentraciones bajas y homogéneas. Los líquidos comestiblemente aceptables útiles para dispersar o disolver los compuestos incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, propilenglicol, glicerina, triacetina, grasas o aceites consumibles, triésteres de glicérido comestiblemente aceptables, alcohol bencílico, citrato de trietilo y benzoato de bencilo.

30

La disolución saborizante, a continuación, se pone en contacto con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia que se puede procesar opcionalmente de forma adicional para garantizar una distribución uniforme de los compuestos Umami en la composición intermedia. Los vehículos sólidos adecuados incluyen polisacáridos consumibles, como almidones, harinas vegetales, maltodextrina, gelatina tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, goma arábiga, alfa-lactalbúmina, beta-lactoglobulina, ovalbúmina, polisorbitol, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, leche en polvo, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal o gelatina no Halal naturales o modificados.

35

El procesamiento adicional de la composición intermedia puede comprender procesos de mezcla simples o procesos más complejos y eficaces tales como molienda u homogeneización. Se puede utilizar cualquier técnica o aparato de homogeneización conocido en la técnica y existen muchos homogeneizadores adecuados disponibles en

45

el mercado. La homogeneización puede implicar el uso de dispositivos de sonicación, presión y/o mecánicos para homogeneizar un fluido. Por ejemplo, la homogeneización puede ser una homogeneización de dos pasos o dos etapas, una homogeneización a presión elevada, una homogeneización a presión muy elevada, una homogeneización con rotador-estator, una homogeneización con pala y similares.

- 5 En algunos aspectos, una etapa de homogeneización puede ser una técnica de homogeneización basada en presión que funciona a presiones de alrededor de 500 a alrededor de 12.000 psi, de alrededor de 1.000 a alrededor de 9.000 psi, o de alrededor de 3.000 a alrededor de 6.000 psi. En otros ejemplos adicionales, la etapa de homogeneización se puede llevar a cabo a alrededor de 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000, 10500, 11000, 11500 o 12000 psi, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un valor superior o inferior, según sea adecuado. La homogeneización se puede utilizar para crear tamaños de partícula uniformes y/o más pequeños, hasta el orden de un micrón o menos.

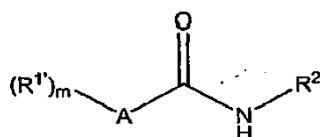
- 10 Después de la homogeneización, las composiciones intermedias pueden someterse a procesamiento adicional, tal como esterilización o pasteurización en forma de disolución, emulsión o dispersión en fluido. También se pueden agregar ingredientes adicionales, tales como glutamato monosódico, monofosfato de inosina, monofosfato de guanosina, extractos de levadura autolisados, proteínas vegetales hidrolizadas, especias, tampones, antioxidantes y otros aditivos y saborizantes alimentarios convencionales.

- 15 En los procesos descritos anteriormente, después de que se ha procesado la composición intermedia para garantizar la dispersión uniforme de los compuestos amida u oxalamida, se permite la retirada o pérdida de líquidos de la composición intermedia, con el fin de formar una composición concentrada saborizante sólida que se empleará para saborizar composiciones comestibles finales. Dicha pérdida de líquidos se puede inducir mediante calentamiento o evaporación, o retirada activa de líquidos mediante procesos conocidos tales como secado por pulverización, para formar la composición concentrada saborizante sólida final. Sin embargo, cabe señalar que la composición concentrada saborizante sólida puede retener parte de los líquidos (tales como pequeñas cantidades de agua, grasas o aceites) incluso cuando están en forma «sólida».

- 20 En muchos aspectos de la invención, el uno o más compuestos amida están presentes en la composición concentrada saborizante sólida en una cantidad de alrededor de 100 a alrededor de 100.000 ppm, o alternativamente, 200 a 50.000, 500 a 30.000, 700 a 20.000 o de 1000 a alrededor de 10.000 ppm.

- 25 Se pueden presentar problemas de procesamiento especiales al intentar preparar composiciones concentradas saborizantes lipófilas que comprenden grasas o aceites comestiblemente aceptables, en las que los compuestos amida y/u oxalamida tienen solubilidad limitada y, por lo tanto, pueden estar presentes en una forma sólida que no se dispersa fácilmente. Una solución para este problema es moler u homogeneizar una mezcla de las grasas o aceites y las partículas de los compuestos amida u oxalamida, con el fin de formar una dispersión de micropartículas. Por consiguiente, la descripción se refiere a un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sabrosa lipófila, que comprende:

- 30 a) poner en contacto una o más grasas o aceites comestiblemente aceptables, y uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



en donde

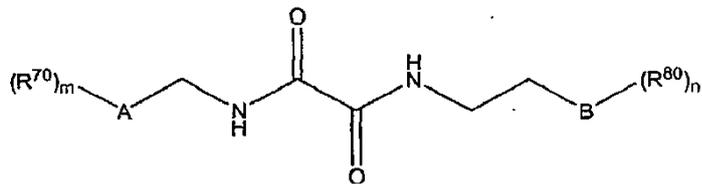
- 40 i) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,
 iii) cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄, y
 iv) R² tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 45 consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄,

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos, para formar una mezcla saborizante precursora, y

b) procesar la mezcla saborizante precursora para formar una composición concentrada saborizante sabrosa lipófila en la que al menos una porción principal del uno o más compuestos amida o sal comestiblemente aceptable de estos está presente en forma de micropartículas dispersadas o no disueltas.

Además, la descripción se refiere a un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sabrosa lipófila, que comprende:

a) poner en contacto una o más grasas o aceites comestiblemente aceptables, y uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



5

en donde

i) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

ii) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

10 iii) R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR^9 , halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^9 , COR^9 , $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y alquenoilo de C_1-C_6 , o dos de R^{70} juntos forman un anillo metilenodioxi,

15 o una o más sales comestiblemente aceptables de estos, para formar una mezcla saborizante precursora, y

b) procesar la mezcla saborizante precursora para formar una composición concentrada saborizante sabrosa lipófila en la que al menos una porción principal del uno o más compuestos amida o sal comestiblemente aceptable de estos está presente en forma de micropartículas dispersadas o no disueltas.

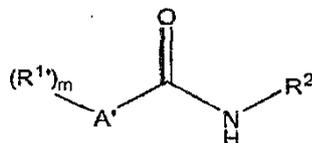
20 En dichos procesos, la etapa de procesamiento normalmente comprende una etapa mecánica que reduce el tamaño de las partículas del compuesto amida u oxalamida hasta los intervalos de tamaño deseados de micropartículas del compuesto dispersadas en el aceite o grasa. El intervalo de tamaño deseado de las micropartículas que se dispersan en el aceite o grasa variará con la aplicación prevista, pero en muchas aplicaciones las micropartículas deseadas tendrán un tamaño de partícula promedio de menos de alrededor de 100, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 o 1 μm .

Mezclas de compuestos sabrosos

25 Se halló que los diversos compuestos amida y oxalamida descritos en la presente memoria, aunque típicamente tienen una potencia individual muy elevada como agentes saborizantes sabrosos, tienen también solubilidades, rapidez en la inducción y grados de persistencia de los sabores sabrosos, gustos secundarios, etc. que difieren en alguna medida. Los solicitantes hallaron de forma sorprendente que el efecto saborizante sabroso o el efecto potenciador de sabor sabroso de los compuestos amida y/u oxalamida de la invención se puede mejorar al utilizar mezclas de uno o dos o más compuestos sabrosos de la invención cuando se formulan las composiciones.

30 Por consiguiente, la descripción se refiere a composiciones comestibles que comprenden

a) una cantidad moduladora del sabor sabroso de uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



en la que

35 i) A' es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

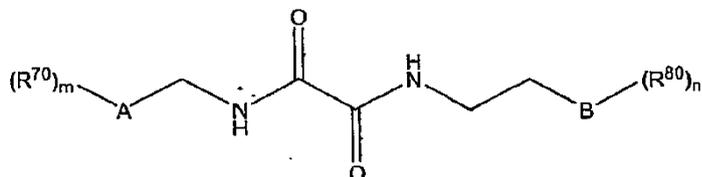
ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

iii) cada $R^{1'}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH, halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 , uno o dos de los grupos sustituyentes $R^{1'}$ se enlazan entre sí para formar un anillo alquilenodioxi saturado y

iv) R^2 tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH_2 , SH, halógeno y un radical orgánico de C_1-C_4 ,

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos; y

5 b) una cantidad moduladora del sabor sabroso de uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



en la que para el uno o más compuestos oxalamida

i) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,

10 ii) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,

iii) R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR^9 , halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^9 , COR^9 , $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alqueniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y alqueniilo de C_1-C_6 , o dos de R^{70} juntos forman un anillo metilenodioxi, o una o más sales comestiblemente aceptables de estos.

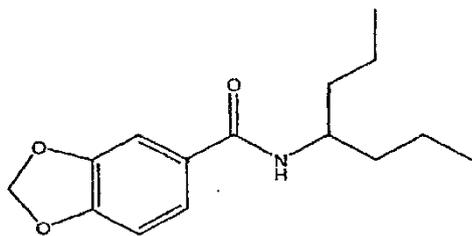
15 En dichas composiciones que comprenden compuestos amida y oxalamida, en muchas realizaciones, las composiciones comprenden, además, glutamato monosódico (MSG). En dichas composiciones, la combinación de los compuestos amida y oxalamida puede potenciar el sabor sabroso del MSG presente, de manera que se necesita menos MSG y/o sus iones de sodio asociados para lograr el nivel deseado de efecto saborizante sabroso, mientras se proporcionar una composición comestible más saludable.

20 En dichas composiciones que comprenden compuestos amida y oxalamida, la composición puede comprender de alrededor de 0,1 a alrededor de 3 ppm, o de alrededor de 0,2 a alrededor de 1 ppm del uno o más compuestos amida, y de alrededor de 0,1 a alrededor de 3 ppm, o de alrededor de 0,2 a alrededor de 1 ppm del uno o más compuestos oxalamida. En algunas realizaciones, el total de los compuestos amida y oxalamida es de alrededor de 0,2 a alrededor de 3 ppm, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,0 ppm. Los compuestos amida y oxalamida pueden estar presentes en cualquier relación molar o de peso, pero en muchas realizaciones las relaciones en peso entre oxalamida y amida son de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:6, o de alrededor de 1:2 a alrededor de 1:4.

25 Las composiciones comestibles que comprenden la mezcla de uno o más compuestos amida y uno o más compuestos oxalamida pueden ser cualquiera de una gran variedad de clases, subclases y especies de composiciones comestibles descritas más adelante en la presente memoria, la composición comestible puede ser un consomé, caldo o sopa; o una salsa o condimento; o un jugo de verduras o tomate, o una aderezo para ensalada o mayonesa; o una composición para condimentar sabrosa o un alimento frito rebozado.

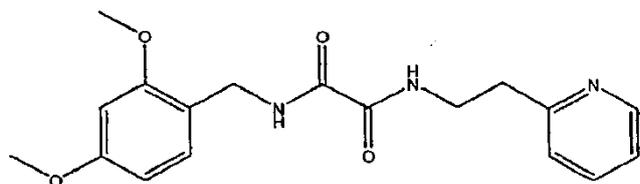
30 Las composiciones comestibles que comprenden la mezcla de uno o más compuestos amida y uno o más compuestos oxalamida también pueden ser una composición concentrada de sabor. Dichas composiciones concentradas de sabor pueden o no comprender MSG, y pueden comprender de alrededor de 10 a alrededor de 10.000 ppm del uno o más compuestos amida u oxalamida. Dicha composición concentrada de sabor puede ser una composición líquida o una composición sólida.

35 Las composiciones comestibles que comprenden la mezcla de uno o más compuestos amida y uno o más compuestos oxalamida pueden comprender un compuesto amida que tiene la fórmula



40

y un compuesto oxalamida que tiene la fórmula



Utilizar los compuestos de Fórmula (I) para preparar composiciones comestibles

5 Los sabores, modificadores de sabor, agentes saborizantes, potenciadores de sabor, agentes saborizantes y/o potenciadores de sabor sabroso («umami»), según la invención tienen aplicación en alimentos, bebidas y composiciones medicinales en las que los compuestos sabrosos se utilizan de forma convencional. Estas composiciones incluyen composiciones para consumo humano y animal. Se incluyen alimentos para consumo por parte de animales agrícolas, mascotas y animales de zoológico.

10 Los expertos en la técnica de preparar y vender composiciones comestibles (es decir, alimentos o bebidas consumibles o precursores o modificadores de sabor de estos) conocen la gran variedad de clases, subclases y especies de composiciones comestibles, y utilizan términos conocidos y reconocidos de la técnica para referirse a dichas composiciones comestibles mientras intentan preparar y vender varias de estas composiciones. Dicha lista de términos de la técnica se indica a continuación y se contempla específicamente en la presente memoria que los diversos subgéneros y especies de los compuestos de Fórmula (I) podrían utilizarse para modificar o potenciar el
15 sabor sabroso de la siguiente lista de composiciones comestibles, ya sea solos o en todas las combinaciones y mezclas razonables de estos:

Pan, productos de pastelería, tortas, tortas envasadas/industriales, tortas no envasadas /artesanales, galletas dulces, galletas recubiertas con chocolate, galletas en sándwich, galletas rellenas, galletas saladas y galletas al agua, sustitutos del pan, cereales para desayuno, cereales instantáneos, cereales para desayuno para la familia,
20 copos, muesli, otros cereales instantáneos, cereales para desayuno para niños, cereales picantes, productos lácteos, leche, leche fresca /pasteurizada, leche fresca /pasteurizada entera, leche fresca/pasteurizada semidescremada, leche larga vida/ultrapasteurizada, leche entera larga vida/ultrapasteurizada, leche semidescremada larga vida/ultrapasteurizada, leche descremada larga vida/ultrapasteurizada, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada simple, saborizada, leche funcional y otra condensada,
25 bebidas lácteas saborizadas, bebidas lácteas saborizadas con solo leche, bebidas lácteas saborizadas con jugo de fruta, leche de soja, bebidas lácteas ácidas, bebidas lácteas fermentadas, blanqueadores de café, leche en polvo, bebidas lácteas en polvo saborizadas, crema, queso, queso procesado, queso procesado untable, queso procesado no unttable, queso no procesado, queso no procesado unttable, queso duro, queso duro envasado, queso duro no envasado, yogur, yogur puro/natural, yogur saborizado, yogur frutado, yogur probiótico, yogur bebible, yogur bebible regular, yogur bebible probiótico, refrigerios fríos, queso fresco y quark, queso fresco y quark puro, queso fresco y quark saborizado, queso fresco y quark salado, refrigerios dulces y salados, refrigerios con fruta, patatas fritas, refrigerios extrudidos, tortilla/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros refrigerios dulces y salados, barras de refrigerio, barras de granola, barras para el desayuno, barras de energía, barras con frutas, otras barras de refrigerio, productos de reemplazo de comidas, productos adelgazantes, bebidas para recuperación, comidas
35 prontas, comidas prontas enlatadas, comidas prontas congeladas, comidas prontas secas, comidas prontas refrigeradas, mezclas para cena, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa ultrapasteurizada, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta refrigerada /fresca, fideos, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos en tazas/cubos, fideos instantáneos en bolsa, fideos refrigerados, fideos para refrigerio, comida enlatada, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/mariscos enlatados, verduras enlatadas, tomates enlatados, judías enlatadas, frutas enlatadas,
40 comidas prontas enlatadas, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, ave procesada congelada, pescado/mariscos procesados congelados, verduras procesadas congeladas, sustitutos de la carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas al horno, otros productos de patatas al horno, patatas congeladas que no son para horno, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas prontas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas para postres, comidas prontas secas, sopa deshidratada, sopa instantáneo, pasta seca, fideos simples, fideos instantáneos en tazas/cubos, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/mariscos refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado recubierto refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit para almuerzo refrigerado, comidas prontas refrigeradas, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta refrigerada/fresca, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceites de vegetales y semillas, grasas para cocinar, manteca, margarina, aceites y grasas unttables, aceites y grasas unttables funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubos de consomé/concentrados, cubos concentrados, gránulos de jugo de carne, concentrados y fondos líquidos hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en
50 polvo, ketchup, mayonesa, mayonesa regular, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para saladas regulares,

5 aderezos para ensaladas con bajo contenido de grasas, vinagretas, salsas, productos en vinagre, otras salsas, aderezos y condimentos, alimento para lactantes, fórmula para leche, fórmula para leche estándar, fórmula para leche de seguimiento, fórmula para leche para niños, fórmula para leche hipoalergénica, alimentos para lactantes preparados, alimento para lactantes seco, otros alimentos para lactantes, pastas untables, mermeladas y conservas, miel, pastas untables de chocolate, pastas untables a base de nueces y pastas untables a base de levadura.

10 Preferiblemente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden utilizar para modificar o potenciar el sabor sabroso de uno o más de los siguientes subgéneros de composiciones comestibles: confituras, productos de panadería, productos lácteos, refrigerios dulces o sabrosos, barras de cereales, productos sustitutos alimentarios, platos precocinados, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos deshidratados, alimentos enfriados, aceites y grasas, alimentos para lactantes o untables, o una mezcla de estos. Entre los subgéneros más favorecidos de composiciones alimentarias están las composiciones comestibles indicadas en la siguiente tabla:

Uso del producto	Atributos sensoriales y de sabor
Consomé, caldos, sopas, fideos para ramen	Sabor umami, características de sabor de MSG y potenciación de los sabores sabroso, de caldo y carne.
Caldos, sopas con bajo contenido de sodio	Sabor umami, potenciación de los sabores sabroso, de caldo y carne; disminución de los sabores extraños del KCl tales como notas amargas o metálicas.
Salsas sabrosas tales como basadas en tomate, jugo de carne, quesos, basadas en salsa de soja, condimentos	Sabores sabrosos, picantes, de queso intensificados; características de sabor umami y de MSG; combinación y redondeo de todos los sabores.
Jugos de verduras y tomate	Potenciación del sabor sabroso, umami, delicioso, reducción de la acidez
Jugos de verduras y tomate con bajo contenido de sodio	Potenciación del sabor sabroso, umami, delicioso, reducción de los sabores extraños del KCl tales como notas amargas y metálicas.
Aderezos para ensaladas y mayonesa	Sabores de queso o tipo ranchera, disminuye el sabor ácido y el sabor sabroso se combina. En mayonesa y aderezos con acidez elevada, el sabor ácido se intensifica junto con las cualidades de sabor sabroso, umami.
Acompañamientos: Patatas fritas rebozadas, aperitivos fritos, acompañamientos con arroz y patatas	Sabor umami, sabroso y delicioso. Se intensifican los sabores picantes y sabrosos. Características de sabor redondeado, aumenta la percepción de la sal o sodio.
Condimentos de cobertura para refrigerios y patatas fritas, etc.	Sabores umami, sabroso y delicioso. Se intensifican los sabores picantes y sabrosos. Características de sabor redondeado.
Condimentos y marinadas para carne, aves y mariscos	Sabores umami, sabroso y delicioso. Se intensifican los sabores picantes y sabrosos. Características de sabor redondeado.

15 En general, se producirá una composición que se puede ingerir que contiene una cantidad suficiente de al menos un compuesto dentro del alcance de la Fórmula (I) o sus diversos subgéneros descritos anteriormente en la presente memoria para producir una composición que tiene las características de sabor o gusto deseadas, tales como características de gusto «sabroso».

20 Típicamente, se agregará al menos una cantidad moduladora de sabor sabroso, una cantidad de agente saborizante sabroso, de uno o más de los compuestos de Fórmula (I), o las composiciones concentradas saborizantes sabrosas descritas en la presente memoria al producto comestible o medicinal, de manera que el producto comestible o medicinal modificado sabroso tenga un gusto sabroso y/o dulce aumentado en comparación con el producto comestible o medicinal preparado sin el compuesto amida, según lo juzgan seres humano o animales en general, o en el caso de prueba de formulaciones, según lo juzga la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores humanos, a través de procedimientos descritos en otra parte en la presente memoria.

La concentración de agente saborizante sabroso o dulce necesaria para modular o mejorar el sabor del producto o composición comestible o medicinal variará, como es evidente, dependiendo de muchas variables, que incluyen el tipo específico de composición que se puede ingerir, qué compuestos sabrosos están presentes y las concentraciones de estos, y el efecto del compuesto particular sobre dichos compuestos sabrosos. Como se señaló, una aplicación importante de los compuestos de Fórmula (I) es para modular (inducir, potenciar o inhibir) los gustos sabrosos o dulces y otras propiedades del gusto de otras sustancias sápidas sabrosas naturales o sintéticas. Típicamente se necesitaría un intervalo amplio, pero también bajo de concentraciones de los compuestos amida de Fórmula (I), es decir, de alrededor de 0,001 ppm a 100 ppm, o intervalos alternativos más estrechos de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 10 ppm, de alrededor de 0,01 ppm a alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0,05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0,1 ppm a alrededor de 3 ppm.

Los ejemplos de alimentos y bebidas en los que se pueden incorporar los compuestos incluyen, pero no se limitan a, la categoría de sopa húmeda, la categoría de alimentos deshidratados y culinarios, la categoría de bebidas, la categoría de alimentos congelados, la categoría de refrigerios y condimentos y combinaciones de condimentos.

La «categoría de sopa húmeda» significa sopas húmedas/líquidas independientemente de la concentración o contenedor, incluidas sopas congeladas. A los efectos de esta definición, sopa(s) significa un alimento preparado a partir de carnes, aves, pescados, verduras, granos, frutas y otros ingredientes, que se cocinan en un líquido que puede incluir piezas visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser transparente (como un caldo) o espesa (como una crema), suave, como puré o con trozos, lista para servir, semicondensada o condensada y puede servirse fría o caliente, como entrada o como plato principal de una comida o como un refrigerio (que se toma como una bebida). La sopa se puede utilizar como ingrediente para preparar otros componentes de la comida y puede incluir desde caldos (consomé) hasta salsas (sopas con base de crema o queso).

La «categoría de alimentos deshidratados y culinarios» significa: (i) productos auxiliares para cocinar: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluido consomé concentrado, consomé y productos similares a consomé en cubos prensados, tabletas o polvo o en forma granulada, que se venden por separados como un producto terminado o como un ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas para recetas (independientemente de la tecnología); (ii) productos como soluciones para comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, incluidas mezclas de sopa deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas listas para cocinas deshidratadas, preparaciones deshidratadas o a temperatura ambiente para platos, comidas y entradas en raciones individuales prepreparadas que incluyen platos de pasta, patata y arroz; y (iii) productos para decoración de comidas tales como: condimentos, marinadas, aderezos para ensaladas, coberturas para ensaladas, salsas, empanado, mezclas para rebozar, untables autoestables, salsas para asar, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, incluidas mezclas de receta para ensaladas, que se venden como producto terminado o como un ingrediente dentro de un producto, ya sean deshidratados, líquidos o congelados.

La «categoría de bebidas» significa bebidas, mezclas y concentrados de bebidas que incluyen, pero no se limitan a, bebidas alcohólicas y no alcohólicas listas para beber y secas en polvo.

Otros ejemplos de alimentos y bebidas en los que se pueden incorporar los compuestos incluyen, a modo de ejemplo, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, por ejemplo, jugos de frutas o verduras, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, productos de confitería, por ejemplo, aderezos para ensaladas y otros condimentos, cereales y otros alimentos para desayunar, frutas y salsas de frutas enlatadas y similares.

Además, los compuestos objeto se pueden utilizar en preparaciones de sabor que se agregan a alimentos o bebidas. En instancias preferidas, la composición comprenderá otro modificador de sabor o gusto tal como una sustancia sávida sabrosa.

Los compuestos amida de Fórmula (I) y sus diversos subgéneros se pueden combinar con o aplicarse a productos comestibles o medicinales o precursores de estos en cualquiera de innumerables formas conocidas para cocineros en todo el mundo o productores de productos comestibles o medicinales. Por ejemplo, los compuestos amida de Fórmula (I) se pueden disolver en o dispersar en uno de muchos líquidos, sólidos u otros vehículos comestiblemente aceptables, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o verduras, vinagre, marinadas, cerveza, vino, emulsiones naturales de agua/grasa tales como leche o leche condensada, aceites y materias grasas consumibles, ácidos grasos, determinados oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales tales como cloruro de sodio, harinas vegetales, disolventes tales como etanol, diluyentes consumibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales y similares, y luego combinarse con precursores de los productos comestibles o medicinales, o aplicarse directamente a los productos comestibles o medicinales.

Se pueden utilizar otras técnicas de preparación de alimentos y/o aplicación de saborizantes para formular los compuestos de la invención para preparar la composición comestible. Al «combinar en seco» las partículas, los compuestos sabroso de potencia elevada de la invención o composiciones concentradas de sabor sólidas de estos simplemente se mezclan como sólidos con otros ingredientes saborizantes y/o vehículos o diluyentes, para producir

con suerte un polvo de sabor homogéneo. Los vehículos o diluyentes se conocen en la técnica, tales como maltodextrina, almidón alimentario modificado, diversas gomas hidrocoloides tales como goma acacia, goma arábica, etc., o sal o azúcar que se pueden utilizar solos o en combinación. Las composiciones combinadas en seco formuladas de forma adecuada no deben separar, estratificar ni segregar las partículas, lo que puede provocar una falta de homogeneidad o consistencia en el sabor.

En otro ejemplo, las composiciones concentradas saborizantes sólidas se pueden preparar mediante un proceso de aglomeración, que también se pueden denominar procesamiento en lecho fluido. En este proceso los compuestos o composiciones concentradas de estos se recubren por pulverización como partículas sólidas sobre partículas de material nuclear de diluyente o vehículo (tales como polisacáridos, almidones, etc. comestibles) suspendidas en una columna de aire móvil a temperaturas y humedad controladas. El movimiento de las partículas desde el fondo de la cámara a través del aerosol hasta la parte superior de la cámara es aleatorio y produce un recubrimiento uniforme de los compuestos sobre el material nuclear. Estas partículas se fusionan para formar aglomerados porosos. El producto terminado se retira de la cámara y, a menudo, se somete a una etapa de secado final y procedimiento de enfriamiento antes del envasado. El material aglomerado final es una matriz de poros, cristalización, coagulación y/o polimerización. Las partículas gruesas resultantes pueden inducir efectos de sabor tales como enmascaramiento de sabor, tiempo de liberación variado de sabor o liberación retardada de sabor para reducir cualquier «persistencia umami» de los compuestos descritos en la presente memoria, y/o alcanzar la liberación de sabor umami para alcanzar el tiempo/intensidad y liberación de sabor de MSG.

Otra técnica para modificar las características de liberación de sabor de los compuestos descritos en la presente memoria es la técnica de infusión de sabor no térmica y formación de complejos. En esta técnica, los compuestos descritos en la presente memoria se procesan para formar complejos mediante un almidón alimentario modificado, típicamente, una ciclodextrina beta. El compuesto sabroso forma complejos mediante la estructura de anillo del almidón modificado, para modificar la velocidad y extensión de la liberación de sabor y el suministro de sabor específico. Se pueden utilizar diversos métodos para formar complejos entre una ciclodextrina y los compuestos de la invención. Típicamente, se utiliza una mezcladora o agitador de corte alto para solubilizar el compuesto de la invención y la ciclodextrina en una disolución acuosa (típicamente 20 - 40 % en agua) y luego se retira por filtración el complejo precipitado resultante. La pasta resultante se puede utilizar como está o se puede secar o moler hasta una forma de polvo. La pasta acuosa se puede secar utilizando hornos de aire caliente convencionales, secadoras por pulverización, sacadoras al vacío, liofilizadores o aglomerantes. Los métodos empleados más frecuentemente para secar los aglomerados son liofilización o secado al vacío a temperaturas de secado comparativamente más bajas de 60 - 85 °C (140 - 185 °F). Un método alternativo es combinar la ciclodextrina sólida con moléculas de sabor en una aplicación de amasado. Se forma así una pasta de agua/agua de molécula de sabor sólida. La misma también se puede utilizar o secar adicionalmente y moler en forma de polvo. Esta tecnología puede reducir o aumentar la «persistencia de umami» (dependiendo del gusto y preferencia del consumidor) y/o mejorar la liberación del sabor umami para alcanzar el tiempo/intensidad y liberación de sabor de MSG, o para proporcionar un suministro de sabor controlada en diversas formulaciones alimentarias.

Las composiciones concentradas de sabor líquidas a menudo se preparan utilizando la técnica de formación de compuestos de sabor líquidos, que implica intentar «cargar» el concentrado de sabor con todo cuanto sea posible de compuestos sabrosos mientras se reduce el contenido de agua todo lo posible en la composición concentrada de sabor líquida.

Preparar los compuestos amida de Fórmula (I)

Los materiales de partida utilizados para preparar los compuestos, es decir, las diversas subclases estructurales y especies de los compuestos amida de la Fórmula (I) y sus precursores sintéticos, así como métodos para preparar los compuestos descritos anteriormente se describen en la publicación de patente estadounidense n.º US 2005/0084506 A1 y la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0045953 A1, o se describen a continuación.

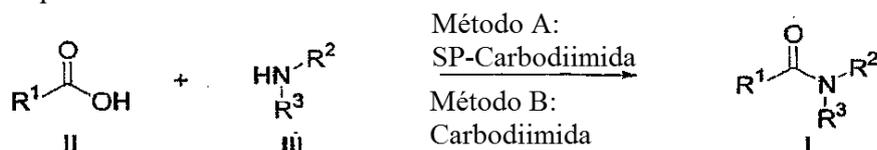
Métodos sintéticos

Los siguientes esquemas y ejemplos se proporcionan para guiar al lector y representan una variedad de métodos para preparar los compuestos amida descritos en la presente memoria. Los métodos descritos son solamente ejemplares, no limitantes y será evidente para uno experto en la técnica que se pueden emplear otros métodos, muchos de los cuales se conocen en la técnica, para preparar los compuestos amida. Dichos métodos incluyen específicamente químicas basadas en fase sólida, que incluyen química combinatoria.

Las amidas se preparan, a menudo, mediante la condensación de ácidos carboxílicos y/o sus derivados (tales como ésteres, haluros ácidos, etc.) con aminas primarias o secundarias, a menudo, en presencia de agentes deshidratantes, agentes de acoplamiento y/o catalizadores adecuados. Una gran cantidad de materiales de partida adecuados, tales como aminas primarias y secundarias, y ácidos carboxílicos y sus derivados, se pueden sintetizar fácilmente mediante métodos conocidos en la literatura o se encuentran fácilmente disponibles en el mercado. En

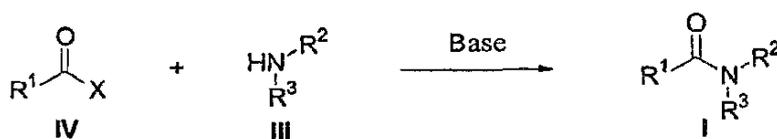
algunos casos, los métodos para la síntesis de determinados materiales de partida de amina o ácido carboxílico se proporcionan a continuación.

Esquema 1a



- 5 Como se muestra en el esquema 1a, los derivados de amida (I) se pueden preparar a partir del acoplamiento de derivados de ácido (II) con aminas (III), por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y una base. En el método A, se utiliza una carbodiimida soportada en polímero (SP). En el método B, se utiliza una carbodiimida no soportada en polímero.

Esquema 1b - Método alternativo para preparar amidas

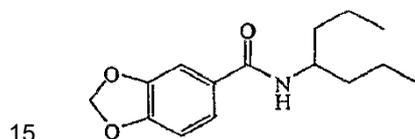


X=haluro

- 10 Como se muestra en el esquema 1b, los derivados de amida (I) se preparan, alternativamente, a partir del acoplamiento de haluros, ésteres o anhídridos de ácido (IV) con aminas (III) en presencia de una base.

Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 que se muestra a continuación se puede preparar y luego purificar mediante los procedimientos que se muestran en los ejemplos 1 y 1-1.

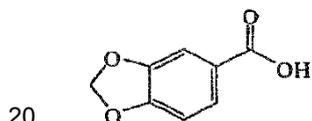
En la presente se describe un proceso para preparar el compuesto del ejemplo 1, es decir, 2-H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolan-5-il-N-(propilbutil)-carboxamida que tiene la fórmula:



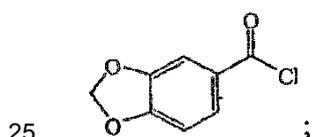
El proceso mejorado proporciona varias mejoras con respecto al procedimiento de laboratorio original al aprovechar varios hallazgos sorprendentes que se describirán más adelante en la presente memoria en detalle.

El proceso comprende:

- a) hacer reaccionar ácido piperonílico que tiene la fórmula:

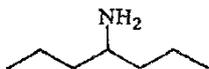


con un reactivo capaz de hacer reacción con el ácido carboxílico para formar un cloruro de ácido, dichos reactivos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclورو de fósforo para formar cloruro de piperonoilo que tiene la fórmula:



y

b) hacer reaccionar el cloruro de piperonoilo formado en la etapa (a) con 4-heptilamina que tiene la fórmula:



para formar 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida.

5 Etapa (a)

La etapa (a) se relaciona con la formación de cloruro de piperonoilo a partir de ácido piperonílico. El material de partida ácido piperonílico se encuentra disponible fácilmente de fabricantes tales como, por ejemplo, Alfa Aesar GmbH & Co. KG[®], Alfa Aesar A Johnson Matthey Company[®] y Alfa Aesar Johnson Matthey plc[®].

10 La etapa (a) utiliza un reactivo capaz de hacer reacción con el ácido carboxílico para formar un grupo carbonilo activado en forma de un cloruro de ácido. Los reactivos no limitantes que son adecuados para esta etapa incluyen reactivos que comprenden cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclorigenolita, o mezclas de estos.

Para catalizar la formación del cloruro de ácido, se puede utilizar una cantidad pequeña o catalítica de un reactivo tal como dimetilformamida para aumentar las velocidades de reacción y proporcionar el cloruro de ácido.

15 La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un disolvente elegido de cloruro de metileno, cloroformo y tetrahidrofurano.

La etapa (a) puede comprender una o más etapas adicionales de:

i) combinar ácido piperonílico, cloruro de metileno y dimetilformamida para formar una mezcla líquida;

ii) enfriar la mezcla hasta alrededor de 0 °C para formar una mezcla enfriada;

20 iii) agregar dicho reactivo capaz de formar un cloruro de ácido a dicha mezcla enfriada a o por debajo de una temperatura de alrededor de 10 °C para formar una mezcla de reacción; o

iv) calentar hasta reflujo dicha mezcla de reacción después de la adición de dicho reactivo formador de cloruro de ácido para formar una disolución de cloruro de piperonoilo.

La etapa (a)(i) se refiere al uso de cloruro de metileno como disolvente y el uso adicional de dimetilformamida como catalizador para la formación de cloruro de piperonoilo.

25 La etapa (a)(ii) se refiere a la etapa de reacción en la que la mezcla formada en la etapa (a)(i) se preenfriaba hasta alrededor de 0 °C antes de la adición del reactivo formador de cloruro de ácido.

La etapa (a)(iii) se refiere a la repetición en la que el reactivo formador de cloruro de ácido es cloruro de tionilo y se agrega a o por debajo de la temperatura de alrededor de 10 °C.

30 La etapa (a)(iv) se refiere al hecho de que el formulador también tiene la opción de calentar hasta reflujo la mezcla de reacción formada en la etapa (a)(iii) después de la adición de cloruro de tionilo para garantizar la formación completa del cloruro de piperonoilo.

35 La etapa (a) también se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica, como se describió anteriormente en la presente memoria, a los efectos de que actúe como una esponja de ácido. Muchas aminas terciarias son adecuadas y se halló que la trietilamina, que se encuentra fácilmente disponible, no es costosa y se utiliza de forma segura como base orgánica, es compatible con el proceso de la presente invención.

Etapa (b)

La etapa (b) se relaciona con la formación del producto final 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida y comprende hacer reaccionar cloruro de piperonoilo formado en la etapa (a) con 4-heptilamina. 4-aminoheptano se encuentra fácilmente disponible en el mercado.

40 La etapa (b) puede comprender:

i) combinar 4-heptilamina, trietilamina, cloruro de metileno y dimetilformamida para formar una disolución de 4-heptilamina;

ii) agregar al cloruro de piperonoilo a dicha disolución de 4-heptilamina a una temperatura por debajo de alrededor de 5 °C, para formar una mezcla de reacción; y

iii) calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 25 °C para formar una disolución de reacción bruta que comprende 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida.

5 La etapa (b)(i) se refiere al uso de cloruro de metileno como disolvente y el uso adicional de dimetilformamida como catalizador para la formación del producto final.

La etapa (b)(ii) se refiere a una repetición de la etapa de reacción en la que el cloruro de piperonoilo se agrega a la disolución formada en la etapa (b)(i) a una temperatura por debajo de alrededor de 5 °C.

10 La etapa (b)(iii) se refiere a la repetición en la que el formulador puede calentar la disolución, por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 25 °C para garantizar que se complete la reacción.

Sin embargo, el formulador puede elegir agregar etapas adicionales a la etapa (b), por ejemplo,

iv) enfriar la disolución de reacción bruta obtenida en la etapa (b)(iii) hasta una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 5 °C y agregar agua para formar una disolución bifásica;

15 v) procesar dicha disolución bifásica al retirar la fase acuosa y tratar la fase orgánica resultante con las siguientes disoluciones en el orden de:

1. una disolución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una normalidad de alrededor de 0,1 N a alrededor de 2,0 N;

2. una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio; y

3. una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio;

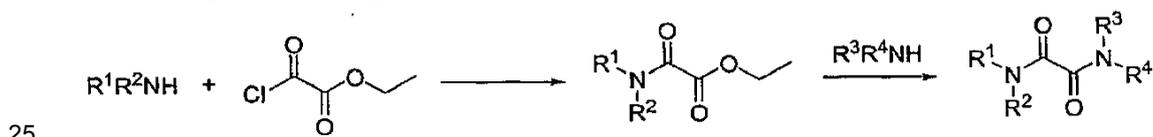
para formar una disolución de 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida;

20 vi) retirar la fase orgánica para formar 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida bruta; y

vii) formar una suspensión de 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida bruta y aislar por filtración la 2-*H*-benzo[3,4-*d*]1,3-dioxolan-5-il-*N*-(propilbutil)-carboxamida.

Estas etapas de procesamiento, dependiendo de las necesidades del formulador, proporcionarán un procedimiento para el aislamiento del producto deseado.

Esquema 1c. Preparación de oxalamidas

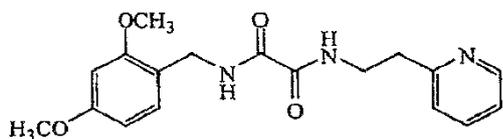


30 Como procedimiento general, se deja que una amina haga reacción con cloruro de oxalilo etilo en presencia de amina terciaria como disolvente orgánico, tal como, dioxano, acetonitrilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano y dimetilformamida, a temperatura ambiente durante 0,5 - 2 horas. A continuación, se agrega la segunda amina y la suspensión se calienta a 80 °C utilizando baño de aceite durante toda la noche o a 160 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se puede someter a HPLC preparativa, o un procesamiento acuoso y el producto bruto típicamente se puede purificar fácilmente mediante recristalización, cromatografía en columna rápida u otros métodos conocidos para los expertos en la técnica para proporcionar la oxalamida pura.

35 Una variedad muy amplia de derivados de ácido carboxílico que son precursores adecuados de los grupos R¹ de las amidas de Fórmulas (I), y diversos subgéneros de los compuestos de Fórmula (I) se encuentran disponibles fácilmente mediante métodos o adaptación fácil de métodos conocidos en la técnica anterior, o está disponible en el mercado. En particular, los compuestos de ácido carboxílico arilo o heteroarilo sustituido que son precursores de los compuestos de Fórmula (II) se encuentran disponibles, a menudo, fácilmente en el mercado o a través del uso de metodologías sintéticas muy conocidas. De forma similar, muchos compuestos amina que son precursores adecuados de los compuestos amida de Fórmula (I) se encuentran disponibles fácilmente en el mercado a través de métodos de síntesis conocidos. Sin embargo, en los esquemas y/o ejemplos se describen más adelante métodos para sintetizar determinados precursores básicos de partida de los grupos R¹, R² y R³.

40 La descripción describe métodos mejorados para sintetizar los compuestos oxalamida descritos anteriormente y sus precursores sintéticos.

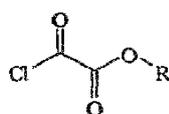
En la presente se describe un proceso para preparar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida que tiene la fórmula:



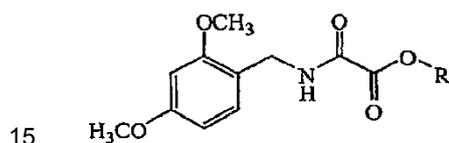
- 5 *N*-(2,4-Dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida es un nuevo compuesto sabroso de intensidad elevado aprobado por FEMA-GRAS que puede sustituir a o mejorar significativamente el sabor sabroso del glutamato monosódico (MSG). El proceso descrito en la presente proporciona varias mejoras con respecto a los procedimientos de laboratorio conocidos al aprovechar varios hallazgos sorprendentes que se describirán más adelante en la presente memoria en detalle.

Los procesos mejorados pueden comprender:

- 10 a) condensar 2,4-dimetoxibencilamina o una sal de esta con un éster de 2-cloro-2-oxoacetato que tiene la fórmula:

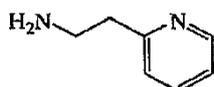


en presencia de una base amina terciara y un disolvente o mezcla de disolventes o disolventes aromáticos que comprenden uno o más de tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno o nitrobenzono, para formar una disolución de un éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato que tiene la fórmula:



en la que R es alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄; y

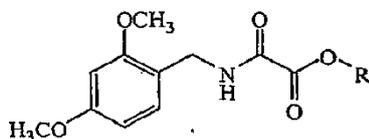
- b) hacer reaccionar la disolución del éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato formada en la etapa (a) con 2-(piridin-2-il)etilamina que tiene la fórmula:



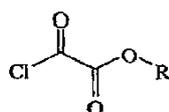
- 20 para formar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida.

Etapa (a)

La etapa (a) se refiere a la formación de un éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato que tiene la fórmula:



- 25 en la que R es alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄. El formulador que trabaja con procesos a gran escala apreciará que la síntesis a gran escala de una molécula implica muchas consideraciones, así como variables. Un factor importante es la disponibilidad de los materiales de partida. El proceso utiliza ésteres de 2-cloro-2-oxoacetato que tienen la fórmula:



- 30 en la que R es un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄. Este material se puede preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, mediante procedimientos a partir de materiales de partida que se encuentran disponibles fácilmente, *inter alia*, cloruro de oxalilo y alcoholes correspondientes; metanol, etanol,

tert-butanol y similares. Estos reactivos tienen la ventaja adicional de que pueden prepararse según sea necesario o se pueden almacenar para uso posterior. El ejemplo 1 en la presente memoria a continuación utiliza 2-cloro-2-oxoacetato de etilo.

5 La 2,4-dimetoxibencilamina se almacena de forma conveniente como una sal, por ejemplo, como una sal de amonio, *inter alia*, el clorhidrato y el bromhidrato, que (a diferencia de la forma amina libre) son sólidos cristalinos oxidativamente estables con una vida en almacenamiento extensa. Además, el clorhidrato de 2,4-dimetoxibencilamina se encuentra disponibles fácilmente como material de partida, por ejemplo, de Fisher Scientific® (n.º de catálogo AC17651-0050).

10 Sin embargo, la elección del disolvente en el caso de la presente invención es importante. Como regla general, con cada aumento de diez grados en la temperatura de reacción, la velocidad de reacción se duplica. Aunque muchos otros factores pueden mitigar el aumento real en la velocidad de la reacción sobre un intervalo de temperatura específico, si todo lo demás permanece igual, aumentar la temperatura favorece reacciones químicas más rápidas, más completas y más productivas. La presente invención describe el hallazgo sorprendente de que las mezclas de disolventes aromáticos, que tienen un punto ebullición elevado y son inmiscibles con el agua, se pueden utilizar para proporcionar velocidades y productividad más altas, así como un procesamiento posterior del producto fácil mediante extracción. Cuando la primera etapa de la reacción se lleva a cabo en una disolvente o mezcla de disolventes que comprenden uno o más de tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, nitrobenzono, especialmente tolueno, se potencia la producción de la reacción y las disoluciones resultantes se pueden procesar fácilmente a continuación.

20 La elección de uno de estos disolventes o mezclas de disolventes también mejora la separación de las fases orgánica y acuosa si el formulador elige aislar y/o purificar el producto formado en la etapa (a) mediante extracción. En particular, el tolueno se puede obtener con pureza elevada y a un costo bajo de una amplia gama de proveedores y también se puede utilizar para retirar de forma azeotrópica toda el agua que pueda persistir después de cualquier etapa se secado opcional.

25 Aunque se puede utilizar 2,4-dimetoxibencilamina como base libre, la etapa (a) se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica para diversos propósitos, *inter alia*, liberar la 2,4-dimetoxibencilamina de su sal de clorhidrato o actuar como una esponja para cualquier ácido formado en la reacción. Cualquier base orgánica terciaria no reactiva capaz de coordinación del ácido liberado es aceptable. Las trialkilaminas, trialkoxiaminas o aminas heteroaromáticas son particularmente adecuadas. Los ejemplos no limitantes de trialkilaminas incluyen trietilamina, diisopropilamina y metildiisopropilamina. Un ejemplo no limitante de una trialkoxiamina incluye trietanolamina. Los ejemplos no limitantes de aminas heteroaromáticas incluyen piridina y lutidina. Otras aminas no nucleófilas, *inter alia*, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno son también adecuadas para uso en el proceso de la presente invención. Se halló que la trietilamina, que se encuentra fácilmente disponible, no es costosa y se utiliza de forma segura como base orgánica, es compatible con el proceso descrito. El proceso para preparar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida en la etapa (a) puede comprender:

a) hacer reaccionar 2,4-dimetoxibencilamina o una sal de esta, con éster de 2-cloro-2-oxoacetato etílico en presencia de trietilamina y tolueno, dicha etapa tiene una o más de las etapas adicionales de:

i) combinar 2,4-dimetoxibencilamina, o una sal de amonio de esta, trietilamina y tolueno para formar una mezcla;

ii) enfriar dicha mezcla hasta alrededor de 0 °C para formar una mezcla enfriada;

40 iii) agregar dicha mezcla enfriada, mientras se mantiene la temperatura de dicha mezcla a o por debajo de alrededor de 10 °C, éster de 2-cloro-2-oxoacetato etílico para formar una disolución de reacción; y

iv) dejar que dicha disolución de reacción se calienta hasta de alrededor de 20 °C a alrededor de 27 °C para formar 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico impuro.

45 La etapa (a)(i) se refiere al uso de tolueno como un disolvente y el uso de trietilamina para que sirva como fuente para retirar el HCl que se forma, así como para liberar la 2,4-dimetoxibencil amina libre cuando se utiliza una sal de amonio como material de partida.

La etapa (a)(ii) se refiere a una repetición de la etapa de reacción en la que la mezcla que se forma se enfría hasta alrededor de 0 °C antes de la adición del éster de 2-cloro-2-oxoacetato etílico, que, en esta repetición, según se indica en la etapa (a)(iii) se agrega a una temperatura a o por debajo de alrededor de 10 °C.

50 La etapa (a)(iv) se refiere a la etapa final de esta repetición en la que la disolución de reacción que comprende el 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico impuro y cualesquiera materiales de partida sin hacer reacción se dejan calentar hasta de alrededor de 20 °C a alrededor de 27 °C para garantizar que se complete la reacción.

En una repetición adicional de la etapa (a), esta etapa puede comprender también una o más etapas adicionales de:

v) agregar una disolución acuosa de ácido clorhídrico a la disolución de un éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxo acetato para formar una fase líquida orgánica que comprende el éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato y una fase acuosa;

5 vi) secar dicha fase líquida orgánica que comprende el éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato para formar un disolución seca del éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato.

Dicho procedimiento de extracción se puede utilizar para retirar cualesquiera impurezas solubles en agua o sales formadas en la primera reacción de la etapa (a).

Si se desea o necesita, el intermediario se puede purificar completamente antes de la reacción, el formulador también puede elegir agregar los siguientes procedimientos a la etapa (a):

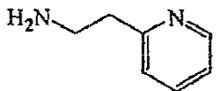
10 vii) retirar el tolueno de dicha disolución seca de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico en tolueno para formar un 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico sólido; y

viii) purificar dicho 2-(2,4-dimetoxibencil-amino)-2-oxoacetato etílico sólido.

El formulador reconocerá que la adición de estas etapas proporcionará al usuario del presente proceso muchas opciones, una de las cuales es tener el intermediario 2-(2,4-dimetoxibencil-amino)-2-oxoacetato etílico purificado. Esta opción es especialmente importante porque los productos finales de los presentes procesos son sustancias sápidas que, en algunos aspectos, se prevén para uso en productos alimentarios consumidos por humanos. Por lo tanto, la etapa final puede requerir necesariamente que se lleve a cabo en una instalación diferente de la instalación donde se lleva a cabo la etapa (a). Tener el intermediario en forma pura permite al formulador terminar el proceso de la presente invención en una segunda instalación o en reactores separados.

20 Etapa (b)

La etapa (b) se refiere a la formación del producto final *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida que comprende hacer reaccionar el éster de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato formado en la etapa (a) con 2-(piridin-2-il)etilamina que tiene la fórmula:



25 Nuevamente, en este paso se pueden utilizar los disolventes mencionados anteriormente, por ejemplo, tolueno, si lo desea el formulador. Una vez más, en la elección de las etapas mediante las cuales se forma el producto se aprovecha el hecho de que la 2-(2-aminoetil)piridina se encuentra fácilmente en el mercado, por ejemplo, de ABCR GmbH & Co. KG, Chemos GmbH, Connect Marketing GmbH y Rich Fine Chemicals Co., Ltd.

30 En este proceso para preparar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida, la etapa (b) puede comprender uno o más de:

i) mezclar 2-(2-aminoetil)piridina con la disolución de la etapa (a) para formar una disolución de reacción, y

ii) calentar dicha disolución de reacción para formar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida.

La etapa (b)(i) utiliza la disolución obtenida en la etapa (a) sin llevar a cabo ninguna etapa de procesamiento opcional.

35 La etapa (b)(ii) proporciona al formulador un opción de intervalo de temperatura para llevar a cabo la reacción, por ejemplo, llevar la reacción hasta reflujo en el disolvente de punto de ebullición más elevado tolueno que se utiliza como disolvente en la etapa (a), y aumentar de esta forma la producción de la reacción.

La etapa (b) también puede comprender las etapas de:

40 iii) enfriar la disolución de reacción para formar una disolución enfriada de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida;

iv) solidificar dicha *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida a partir de dicha disolución enfriada al agregar un éter de dialquilo; y

v) recoger dicha *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida sólida.

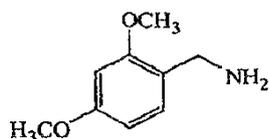
45 Sin embargo, el formulador puede elegir qué medio utilizará para aislar el producto final. Por ejemplo, otras etapas adicionales que pueden facilitar la obtención de rendimientos y/o pureza mejorados, incluyen:

vi) tratar la *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]-oxalamida sólida obtenida en la etapa (b)(vi) con hexano para formar una suspensión de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]-oxalamida; y

vii) recoger dicha *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]-oxalamida de dicha suspensión para formar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]-oxalamida purificada.

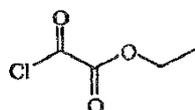
5 También se describe un proceso para preparar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida que comprende:

a) disolver 2,4-dimetoxibencilamina o una sal de amonio de esta que tiene la fórmula:

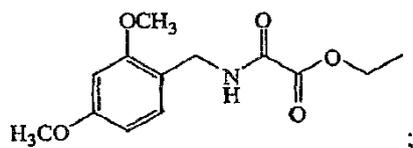


en trietilamina y tolueno para formar una mezcla;

10 b) agregar 2-cloro-2-oxoacetato etílico que tiene la fórmula:

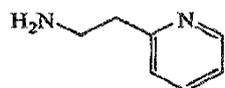


a dicha mezcla formada en la etapa (a) a una temperatura a o por debajo de alrededor de 10 °C, para formar 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico que tiene la fórmula:



15 y

c) hacer reaccionar dicho 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-oxoacetato etílico formado en la etapa (b) con 2-(piridin-2-il)etilamina que tiene la fórmula:



20 para formar una disolución de reacción y posteriormente calentar la disolución de reacción para formar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida; y

d) opcionalmente, aislar el producto de la etapa (c) al:

i) enfriar la disolución a reflujo hasta una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 35 °C para formar una disolución enfriada de *N*-(2,4-dimetoxi-bencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida;

25 ii) precipitar dicha *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida a partir de dicha disolución enfriada al agregar un éter de *terc*-butilo metílico; y

iii) recoger dicha *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N'*-[2-(piridin-2-il)etil]oxalamida.

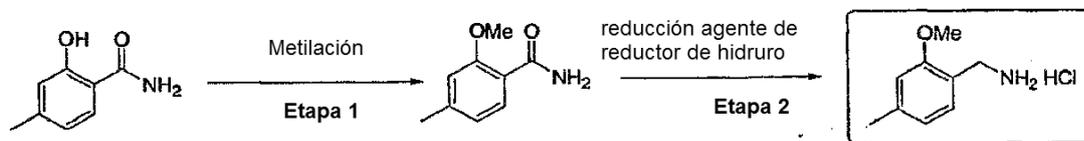
Otros compuestos oxalamida descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante métodos similares a los descritos anteriormente.

30 Otros métodos de síntesis mejorados descritos en la presente memoria se refieren a métodos mejorados para preparar materiales de partida.

También se describen procesos mejorados para preparar 2-metoxi-4-metil-bencilamina o una sal de esta, mediante la secuencia de reacción que se muestra a continuación:

que comprende:

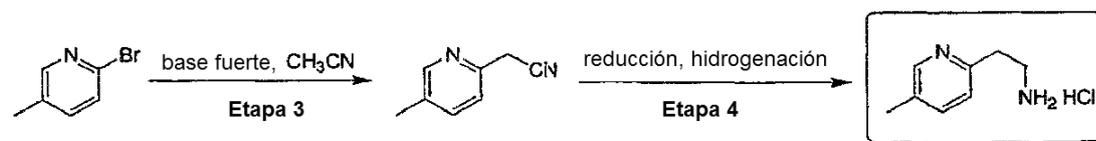
- a) metilar 2-hidroxi-4-metil-benzamida con un agente metilante para proporcionar 2-metoxi-4-metil-benzamida; y
 b) reducir 2-metoxi-4-metil-benzamida con un agente reductor de hidruro para proporcionar 2-metoxi-4-metil-bencilamina o una sal de esta que se ilustra mediante el dibujo a continuación:



- 5 En dichos procesos para producir precursores de compuestos oxalamida, el agente metilante puede incluir una variedad de reactivos conocidos para los expertos en la técnica, tales como haluros de metilo, sulfato de dimetilo, tosilatos de metilo y similares. De forma similar, una variedad de agentes reductores de hidruro (tales como hidruro de litio aluminio, hidruro de litio diisobutil-aluminio, hidruro de litio tri-tercbutóxido-aluminio o hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio o reactivos de hidruro de boro similares) que reducirán de forma selectiva el grupo carbonilo de la amida hasta una amina se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, el ejemplo 30-1.

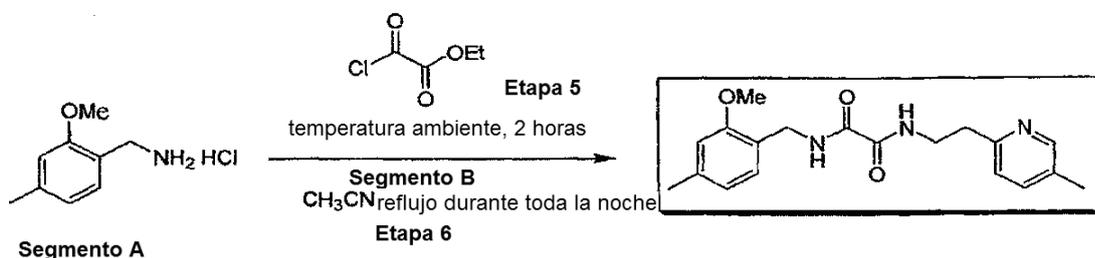
También se describen procesos para producir otros precursores para compuestos oxalamida, como lo ejemplifica un proceso para preparar 2-(5-metilpiridin-2-il) etamina o una sal de esta, que comprende:

- a) tratar acetonitrilo con una base fuerte para retirar un ion de hidrógeno del mismo,
 b) condensar 2-bromo-5-metilpiridina con el acetonitrilo tratado con una base para proporcionar 2-(5-metilpiridin-2-il) acetonitrilo; y
 c) reducir el grupo nitrilo del 2-(5-metilpiridin-2-il) acetonitrilo para proporcionar 2-(5-metilpiridin-2-il) etamina o una sal de esta. Este proceso se ilustra a continuación:



- 20 En dichos procesos, uno de los hidrógenos del acetonitrilo se puede retirar con bases muy fuertes, tales como reactivos de alquil o aril litio, o una sal de litio de una dialquilamina, para generar sales organometálicas altamente nucleófilas de acetonitrilo, que pueden desplazar fácilmente un halógeno de un haluro de arilo tal como 2-bromo-5-metilpiridina, para sintetizar 2-(5-metilpiridin-2-il) acetonitrilo, que se puede reducir hasta la 2-(5-metilpiridin-2-il) etamina correspondiente, mediante una variedad de agentes reductores de hidruro estequiométricos conocidos o mediante hidrogenación catalítica. Un catalizador conocido para dichas hidrogenaciones catalíticas es níquel de Raney.

Por último, los compuestos oxalamida finales se pueden sintetizar al condensar de forma secuencial precursores de oxalamida tales como aquellos ejemplificados anteriormente. Por ejemplo, en un procedimiento en «un recipiente», tal como el detallado en el Ejemplo 30-1 más adelante.



- 30 Dicho proceso en «un recipiente» para preparar N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida comprende:

- a) hace reaccionar 2-metoxi-4-metilbencilamina con 2-cloro-oxoacetato para proporcionar éter etílico de ácido N-(2-metoxi-4-metil-bencil)-oxalámico; y
 b) hace reaccionar el éter etílico de ácido N-(2-metoxi-4-metil-bencil)-oxalámico con 2-(5-metilpiridin-2-il) etamina para proporcionar N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida.

Ambas etapas de los procesos en «un recipiente» típicamente se llevan a cabo en un solo disolvente, tal como acetonitrilo y una base orgánica o inorgánica leve, tal como trietilamina. Sin embargo, los solicitantes hallaron de forma inesperada que a veces se pueden mejorar los rendimientos de forma significativa al emplear un procedimiento de aislamiento y purificación entre las dos etapas, como se ilustra mediante el ejemplo 30-2.

5 Por último, los solicitantes hallaron que muchos de los compuestos amida y/u oxalamida son en gran medida insolubles en medios altamente apolares tales como hidrocarburos, grasas o aceites, pero a menudo se pueden recristalizar de forma beneficiosa hasta niveles de pureza elevada al disolver y calentar los compuestos en una mezcla de heptano y acetato de etilo y luego enfriar la disolución. En particular, tal como se describe en detalle en el ejemplo 30-2, la descripción se refiere a procesos para cristalizar N-(heptan-4-il)-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida, que comprenden:

c) disolver una composición que comprende N-(heptan-4-il)-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida en acetato de etilo y heptano a temperaturas elevadas para formar una disolución; y

d) enfriar la disolución para formar de esta manera un sólido que comprende N-(heptan-4-il)-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida.

15 En dichos procesos de purificación, la cristalización se puede llevar a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco y la etapa de disolución se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C, luego la disolución resultante se puede enfriar hasta una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 30°C, luego los cristales sólidos resultantes se pueden aislar y secar para proporcionar un producto seco que puede ser más de 99 % N-(heptan-4-il)-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida pura.

20 Medir la actividad biológica de los compuestos

Se utilizaron tecnologías y ensayos basado en células, tales como los descritos en WO 02/064631 y WO 03/001876, y la publicación de patente estadounidense n.º US 2003/0232407 A1 para barrer inicialmente una amplia variedad de clases de compuestos por su actividad agonista o antagonista para los receptores de gusto «sabroso» T1R1/T1R3 o receptores de gusto «dulce» T1R2/T1R3 que se habían expresado en líneas celulares adecuadas. Luego de que se obtuvieron las «coincidencias» iniciales para compuestos amida en dichas líneas celulares, se utilizaron los mismos ensayos y también determinados ensayos basados en células y/o receptores como herramientas analíticas para medir la capacidad de los compuestos de Fórmula (I) para potenciar el gusto sabroso de MSG o el gusto dulce de edulcorantes conocidos tales como sacarosa, fructosa y se utilizaron para proporcionar datos empíricos para guiar un proceso repetido de síntesis y evaluación de variantes estructurales de los compuestos amida, en combinación con degustación humana ocasional de los compuestos de interés elevado, con el fin de diseñar, evaluar e identificar especies y géneros de compuestos con niveles aumentados y optimizados de actividades biológicas deseables.

También se describe la identificación de compuestos y clases específicas de compuestos amida de Fórmula (I) que modulan (aumentan o reducen) la actividad del receptor de gusto sabroso T1R1/T1R3 (preferiblemente hT1R1/hT1R3) (receptor umami), solos o en combinación con otros compuesto que activa hT1R1/hT1R3, p. ej., MSG. La descripción también se refiere a amidas de Fórmula (I) que modulan la actividad de hT1R1/hT1R3 (receptor umami humano) *in vitro* y/o *in vivo*. La descripción también se refiere a compuestos que modulan la percepción humana del gusto sabroso (umami), solos o en combinación con otro compuesto o saborizante, cuando se agregan a un producto o composición comestible o medicinal.

Se ha descubierto de forma muy inesperada que al menos algunos de los compuestos amida de Fórmula (I) pueden modular la percepción humana del gusto umami, solos o en combinación con otro compuesto o saborizante, cuando se agregan a un producto o composición comestible o medicinal.

Ensayo de activación del receptor de gusto umami hT1R1/hT1R3 *in vitro*

A efectos de identificar nuevos agentes saborizantes y potenciadores de gusto sabroso, incluidos compuestos con actividades agonistas y potenciadores del gusto sabroso (actividad doble), los compuestos de Fórmula (I) se sometieron a barrido en ensayos primarios y ensayos secundarios que incluían respuesta a la dosis del compuesto y ensayo de potenciación. En un ensayo primario para determinar la capacidad potencial para modular el gusto umami, los compuestos amida de Fórmula (I) que pueden ser agentes saborizantes sabrosos por sí mismo o potenciadores de sabor de MSG se identifican y se otorgan puntuaciones para sus actividades como un porcentaje de la intensidad máxima de MSG (%). En la respuesta a dosis de compuesto, se calcula una CE₅₀ para reflejar la potencia del compuesto como un agonista o potenciador del gusto sabroso.

Se utilizó un derivado de línea celular HEK293 (véase, p. ej., Chandrashekar, et al., Cell (2000) 100: 703-711) que expresa de forma estable Gα15 y hT1R1/hT1R3 mediante un promotor inducible (véase WO 03/001876 A2) para identificar compuestos con propiedades de gusto sabroso.

Los compuestos que abarca el presente documento se seleccionaron inicialmente en función de su actividad en la línea celular hT1R1/hT1R3-HEK293-Gα15. La actividad se determinó utilizando un ensayo de obtención de imágenes fluorométricas automatizado en un instrumento FLIPR (Lector de placa de intensidad fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (denominado ensayo FLIPR). Se sembraron células de un clon (denominado clon 1-17) en placas de 384 pocillos (a aproximadamente 48.000 células por pocillo) en un medio que contenía medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA), suero bovino fetal dializado al 10 % (Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 Unidades/ml de Penicilina G, 100 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 60 pM de mifepristona (para inducir la expresión de hT1R1/hT1R3, (véase WO 03/001876 A2). Las células de 1-17 se cultivaron durante 48 horas a 37°C. A continuación, las células de 1-17 se cargaron con el tinte de calcio Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR), 4 µM en una disolución salina tamponada con fosfato (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA), durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después del reemplazo con 25 µl de D-PBS, la estimulación se llevó a cabo en el instrumento FLIPR y a temperatura ambiente mediante la adición de 25 µl de D-PBS complementado con diferentes estímulos a concentraciones correspondientes al doble del nivel final deseado. La actividad del receptor se cuantificó mediante la determinación de los aumentos de la fluorescencia máxima (utilizando una excitación de 480 nm y emisión de 535 nm) después de la normalización hasta la intensidad de fluorescencia inicial medida antes de la estimulación.

Para los análisis de respuesta a la dosis, los estímulos se presentaron por duplicado a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 1,5 nM a 30 µM. Las actividades se normalizaron hasta la respuesta obtenida con 60 mM de glutamato monosódico, una concentración que promueve la máxima respuesta del receptor. Las CE₅₀ (concentración del compuesto que provoca el 50 % de la activación del receptor) se determinaron utilizando un algoritmo de regresión no lineal, donde se permitió que variaran la pendiente de Hill, las asíntotas inferiores y las asíntotas superiores. Se obtuvieron resultados idénticos cuando se analizaron los datos de respuesta a la dosis utilizando un programa informático disponible en el mercado para análisis de regresión no lineal, tal como GraphPad PRISM (San Diego, California).

A efectos de determinar la dependencia de hT1R1/hT1R3 para la respuesta celular a diferentes estímulos, los compuestos seleccionados se sometieron a un análisis similar en células de 1-17 que no se habían inducida para expresión del receptor con mifepristona (denominadas células de 1-17 no inducidas). Las células de 1-17 no inducidas no muestran ninguna respuesta funcional en el ensayo FLIPR al glutamato monosódico ni otras sustancias de gusto sabroso. Se presentaron los compuestos a células umami no inducidas a 10 µM o el triple de la estimulación máxima utilizada en el análisis de respuesta a la dosis. Los compuestos que abarca el presente documento no exhiben ninguna respuesta funcional cuando se utilizan células umami no inducidas en el ensayo FLIPR.

Una CE₅₀ de menos de alrededor de 10 mM puede indicar compuestos que inducen la actividad de T1R1/T1R3 y se pueden considerar como agonistas sabrosos. Preferiblemente, un agonista sabroso tendrá valores de CE₅₀ de menos de alrededor de 1 mM; y, más preferiblemente, tendrá valores de CE₅₀ de menos de alrededor de 20 µM, 15 µM, 10 µM, 5µM, 3 µM, 2 µM, 1 µM, 0,8 µM o 0,5 µM.

En experimentos de ensayo de actividad de potenciación del gusto umami, que producen una medición de «relación de CE₅₀» de la eficacia con la cual los compuestos amida de la invención potencian el saborizante sabroso (típicamente MSG) que ya está en una disolución de prueba. Se lleva a cabo una serie de mediciones de respuesta a la dosis en disoluciones que comprenden MSG solo, luego se lleva a cabo una segunda respuesta a la dosis con MSG en combinación con cantidades predeterminadas de un compuesto candidato de Fórmula (I) al mismo tiempo.

En este ensayo, se presentaron concentraciones crecientes de glutamato monosódico (en un intervalo de 12 µM a 81 mM), por duplicado, en presencia o ausencia de una concentración fija del compuesto de prueba. Las concentraciones de compuesto típicas que se sometieron a prueba fueron 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM y 0,03 µM. La eficacia relativa de los compuestos de Fórmula (I) para potenciar el receptor se determinaron al calcular la magnitud de un desplazamiento en la CE₅₀ para glutamato monosódico. La potenciación se definió como una relación (CE₅₀R) correspondiente a la CE₅₀ de glutamato monosódico, determinada en ausencia del compuesto de prueba, dividida entre la CE₅₀ de glutamato monosódico, determinada en presencia del compuesto de prueba. Los compuestos que exhibieron CE₅₀R > 2,0 se consideraron potenciadores.

Dicho de forma alternativa, la «relación de CE₅₀» en comparación con MSG se calcula en función de las siguientes definiciones:

$$\text{Relación CE}_{50} \text{ vs. MSG} = \text{CE}_{50}(\text{MSG}) / \text{CE}_{50}(\text{MSG} + [\text{Compuesto}])$$

en donde «[compuesto]» hace referencia a la concentración del compuesto de Fórmula (I) utilizado para provocar (o potenciar o mejorar) la respuesta a la dosis de MSG.

Cabe señalar que la relación de CE₅₀ medida puede depender hasta algún punto de la concentración del propio compuesto. Los potenciadores de gusto sabroso preferidos tendrían una relación de CE₅₀ elevada con respecto a

MSG a una concentración baja del compuesto utilizado. Preferiblemente, los experimentos de relación de CE_{50} para medir la potenciación de umami se llevan a cabo a una concentración de un compuesto de Fórmula (I) entre alrededor de $10 \mu\text{M}$ a alrededor de $0,1 \mu\text{M}$, o preferiblemente a $1,0 \mu\text{M}$ o $3,0 \mu\text{M}$.

- 5 Una relación de CE_{50} mayor que 1 indica que un compuesto modula (potencia) la actividad de hT1R1/hT1R3 y es un potenciador de gusto sabroso. Más preferiblemente, los compuestos potenciadores de gusto sabroso de Fórmula (I) tendrán valores de relación CE_{50} de al menos 1,2, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 8,0 o 10,0, o incluso más altos.

La extensión de la modulación del gusto sabroso de un compuesto particular se puede evaluar en función de su efecto sobre la activación por MSG de T1R1/T1R3 *in vitro*. Se prevé que se pueden diseñar ensayos similares utilizando otros compuestos conocidos por activar el receptor T1R1/T1R3.

- 10 Los compuestos específicos y clases genéricas de compuestos que se ha demostrado que modulan hT1R1/hT1R3 en función de sus relaciones CE_{50} evaluadas de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente se identifican en la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

Los procedimientos utilizados para la degustación humana de los compuestos umami/sabrosos de Fórmula (I) se informan en la presente memoria más adelante.

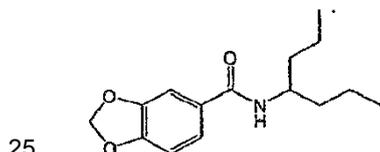
15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan como referencia y para ilustrar una variedad de realizaciones ejemplares de la invención y no pretenden ser limitantes en ningún sentido.

- 20 A los efectos del presente documento, los compuestos que se describen individualmente en los siguientes ejemplos se pueden denominar de forma abreviada con el número del ejemplo. Por ejemplo, como se muestra inmediatamente a continuación, el Ejemplo 1 describe una síntesis de un compuesto particular (N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida), y los resultados de ensayos experimentales de sus eficacia biológica, cuyo compuesto es y se puede denominar en la presente memoria de forma abreviada como Compuesto 1.

Ejemplo 1 (como referencia)

N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



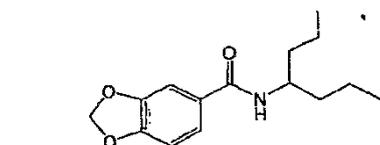
- 30 A una disolución de heptan-4-amina (8,06 mL, 54 mmol) en trietilamina (15,3 mL, 108 mmol) y diclorometano (135 mL), se agregó, en gotas a 0°C , una disolución de cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-carbonilo (10 g, 54 mmol) disuelta en diclorometano (135 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N ac., NaOH 1 N ac., agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se recrystalizó en EtOAc y Hexanos para proporcionar 6,9 g de N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (48,3 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t, 6H), 1,38 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,27 (s, d, 2H). MS(M+H, 264).

- 35 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de $0,2 \mu\text{M}$, y cuando estuvo presente a $0,03 \mu\text{M}$ potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE_{50} de 6,92.

Ejemplo 1-1 (como referencia)

Preparación y purificación mejorada de N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida:



- En una campana extractora limpia, un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una unidad de agitación mecánica, embudo de adición, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado se colocó en un baño de enfriamiento. El matraz también se cubrió con una atmósfera de nitrógeno. Al matraz en nitrógeno, se agregaron

674 g de 4-heptilamina (1 equiv., 5,85 moles). A continuación, se agregó THF (3,37 L) al matraz y la mezcla de reacción se agitó. Después, se agregó trietilamina (1184 g, 2 equiv., 11,7 moles) a la mezcla de reacción en nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar una temperatura interna de menos 5 °C a 0 °C.

5 En un cubo de polietileno, se disolvió cloruro de piperonilo (1080 g, 5,85 moles) en THF (3,37 L) y se almacenó con una cobertura de nitrógeno. Esta disolución se transfirió al embudo de adición en el matraz de 3 bocas. La disolución se agregó a la mezcla de reacción en porciones durante 1-2 horas y se mantuvo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C utilizando enfriamiento externo, según fuese necesario. El cloruro de piperonilo en THF se mantuvo protegido y cubierto con nitrógeno entre las cargas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó de 20 °C a 25 °C y se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se monitorizó mediante HPLC. Cuando se completó la reacción (<1,0 % de cloruro de piperonilo restante), se agregó metil-t-butiléter (6,73 L) con agitación rápida durante 10 minutos. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl 1 N (1,7 L). La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (1,7 L), agua (3,37 L) y salmuera (1,7 L) y se secó con 100 g de sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner y se concentró al vacío con una temperatura de baño de 35 °C a 45 °C. Se agregó heptano (1,76 L) al sólido bruto con agitación para formar una suspensión espesa. La suspensión se filtró a través de un Buchner y se lavó una vez con heptano (0,88 L). Los sólidos se transfirieron a una bandeja de secado seca, limpia y se secaron al vacío a de 40 °C a 45 °C, hasta que se obtuvo un peso constante.

20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una unidad de agitación mecánica, condensador, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado se colocó en una manta calefactora. El matraz se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agregó N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (1484 g) bruta en nitrógeno. También se agregó acetato de etilo (3,72 L). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura interna de 50 °C a 55 °C. Se obtuvo una disolución transparente. La disolución se filtró en caliente a través de un embudo Buchner utilizando un filtro de fibra de vidrio sobre un papel de filtro. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas se equipó con una unidad de agitación mecánica, embudo de adición, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado y se colocó en una manta calefactora. El matraz se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y el filtrado se transfirió al matraz y se agitó. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura interna de 40 °C a 50 °C. Se agregó heptano (9,02 L filtrados a través de un embudo Buchner utilizando papel de filtro) en una corriente continua durante un mínimo de 30 minutos mientras la temperatura interna se mantuvo de 40 °C a 50 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta de 0 °C a 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La disolución se filtró a través de un embudo Buchner utilizando una almohadilla de filtro de polipropileno y se lavó con heptano frío (1,13 L, filtrados a través de un embudo Buchner utilizando un filtro de papel y enfriados hasta 0 °C). Los sólidos se transfirieron a una bandeja de secado seca, limpia y se secaron al vacío a de 40 °C a 45 °C, durante un mínimo de 14 horas, hasta que se obtuvo un peso constante. Este protocolo proporcionó 1276 g de N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida con más de 99,9 % de pureza (según se determinó mediante HPLC) para un rendimiento general de 86 %.

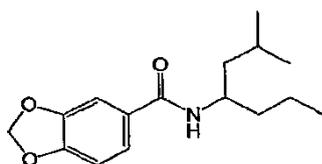
Ejemplo 1-2 (como referencia)

40 A un matraz de 500 mL de 3 bocas equipado con un agitador magnético, embudo de adición, termopar, tubo de secado y baño de enfriamiento en cobertura de nitrógeno se cargaron ácido piperonílico (25 g, 150 mmol), CH₂Cl₂ (200 mL) y DMF (2,5 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de tionilo (18,8 g, 158 mmol) durante aproximadamente 10 minutos. Cuando se completó la adición, la disolución se calentó hasta reflujo durante aproximadamente 1 hora. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se mantuvo hasta el uso posterior.

45 A un matraz de 1 L de 3 bocas equipado con un agitador magnético, embudo de adición, termopar, tubo de secado y baño de enfriamiento en cobertura de nitrógeno se cargaron 4-heptilamina (17,3 g, 150 mmol), trietilamina (30,5 g, 301 mmol), CH₂Cl₂ (125 mL) y DMF (2,5 mL). La disolución se enfrió hasta 0 °C y la disolución fría de cloruro de ácido se agregó en gotas durante aproximadamente 1 hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Cuando se completó la adición, se agregó agua (100 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de alrededor de 20 °C. A continuación, el contenido del matraz de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se extrajo con HCl 1N (ac.) (2 x 40 mL), agua (40 mL), NaOH 1N (ac.) (40 mL), agua (40 mL), luego NaCl (sat. ac.) (40 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró hasta un volumen reducido después de lo cual se agregó heptano (100 mL) y la disolución se concentró hasta secarse a presión reducida. El producto bruto resultante se trató con heptano (150 mL) y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (50 mL), luego se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue de 37,4 g (94,4 %).

Ejemplo 2

55 N-(2-metilheptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



Se preparó de forma similar a la del ejemplo 1 utilizando cloruro de benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonilo y 2-metilheptan-4-amina (ejemplo 2a). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (m, 9H); 1,38 (m, 5H); 1,53 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 6,01 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,26 (m, 2H). MS (278, M+H).

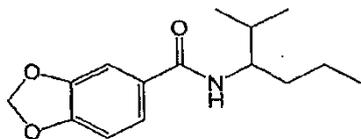
5 Preparación de 2-metilheptan-4-amina:

A una disolución de 2-metilheptan-4-ona (4,24 g, 33,07 mmol), en metanol (60 mL), se agregaron acetato de amonio (25,50 g, 330,71 mmol) y cianoborohidruro de sodio (2,08 g, 33,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se basificó con NaOH acuoso al 15 % y se extrajo con éter. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 3,3 g de 2-metilheptan-4-amina (77 %). MS (M+H, 130).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,22 μM .

Ejemplo 3

15 N-(2-metilhexan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



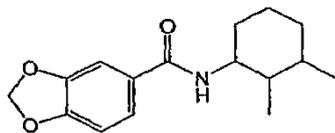
Se preparó de forma similar a la del ejemplo 1 utilizando cloruro de benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonilo y 2-metilhexan-3-amina (ejemplo 3a). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (m, 9H); 1,37 (m, 3H); 1,56 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,28 (m, 2H). MS (M+H, 264).

20 a. Se preparó 2-metilhexan-3-amina utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2a a partir de 2-metilhexan-3-ona. Rendimiento: 40 %. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (d, 3H); 0,91 (m, 6H); 1,20-1,29 (m, 2H); 1,38-1,47 (m, 2H); 1,47 (s, 2H); 1,58 (m, 1H); 2,51 (m, 1H). MS (M+H, 116).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,61 μM .

25 Ejemplo 4

N-(2,3-dimetilciclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



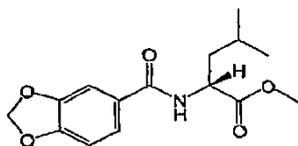
30 Se disolvieron cada uno de 2,3-dimetilciclohexanamina (20 μmol) y ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico (1,1 eq.) en acetonitrilo/diclorometano (200 μL , 2:1). Se cargó resina SP-Carbodiimida (2 eq.) en una placa de 96 pocillos Greiner de 1,2 mL y posteriormente se agregaron las disoluciones de amina y ácido. Se disolvió hidroxibenzotriazol (1,1 eq.) en DMF (100 mL) y se agregó al pocillo de reacción. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción, se agregó la resina SP-Trisamina (1,5 eq.) a la mezcla de reacción y la disolución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó acetonitrilo (200 mL) al pocillo de reacción y la disolución transparente superior se transfirió a una placa nueva. La disolución se evaporó para proporcionar N-(2,3-dimetilciclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida. MS (M+H, 276,20).

35

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,45 μM , y cuando estuvo presente a 1 μM potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE_{50} de 8,4.

Ejemplo 5

(R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metilpentanoato de metilo

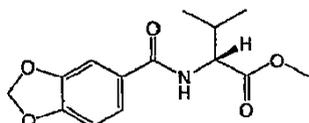


5 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 1 utilizando cloruro de benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonilo y clorhidrato de éster metílico de D-leucina. Rendimiento: 83 % ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (m, 6H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,71-1,76 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,83 (m, 1H); 6,03 (s, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, 1H). MS (M+H, 294). p.f: 89-90 °C.

10 El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,34 μM, y cuando estuvo presente a 0,1 μM potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE₅₀ de 4,9.

Ejemplo 6

(R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-3-metilbutanoato de metilo

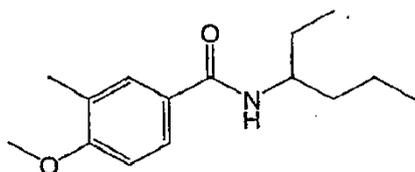


15 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico y (R)-2-amino-3-metilbutanoato de metilo. Rendimiento: 50 % MS (M+H; 280,1).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 1,16 μM.

Ejemplo 7

N-(hexan-3-il)-4-metoxi-3-metilbenzamida

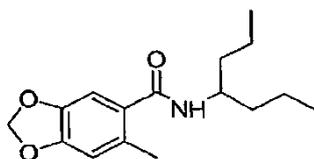


20 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico y hexan-3-amina (ejemplo 28a). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (m, 6H); 1,41 (m, 4H); 1,46 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,87(s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,69 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (d, 1H). MS (M+H, 250).

25 El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,12 μM.

Ejemplo 8

N-(heptan-4-il)-6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida

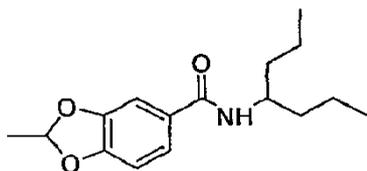


30 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico y heptan-4-amina. MS (M+H, 278,67).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,11 μ M.

Ejemplo 9

N-(heptan-4-il)-2-metilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



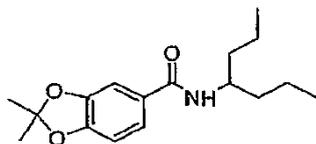
5 Se disolvió N-(heptan-4-il)-3,4-dihidroxibenzamida (0,5 mmol) en tolueno (1,6 mL). Se agregó monohidrato de ácido P-toluenosulfónico (0,3 eq.) a la reacción y posteriormente se agregó acetaldehído (2 eq.). La reacción se llevó a cabo utilizando un microondas (180C, 300W) y tuvo una duración de 10 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (1 ML) y se purificó mediante HPLC. Rendimiento 20 %, MS (M+H 278,10).

10 a. Se preparó N-(heptan-4-il)-3,4-dihidroxibenzamida de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 3,4-dihidroxibenzoico y heptan-4-amina. Rendimiento: 25 % MS (M+H, 252,1).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,1 μ M, y cuando estuvo presente a 0,03 μ M potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE_{50} de 3,68.

Ejemplo 10

N-(heptan-4-il)-2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida



20 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de sodio y 4-heptilamina (ejemplo 10a). Rendimiento 30 %. 1 H RMN: 0,92 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz), 1,42 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 4,12 (m, 1H), 5,61(d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 17$ Hz). MS (M+H, 292).

a. 2,2-Dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de sodio y 4-heptilamina:

25 Se agitó 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 10b)(461mg, 2,08 mmol) en dioxano (16 mL) y NaOH 1,0N acuoso (4,16 mL) durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (449 mg). (M-H, 193).

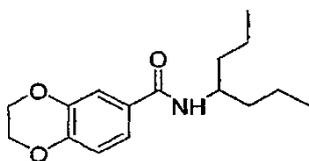
b. 2,2-Dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de etilo:

30 Se combinó 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (910,9 mg, 5mmol) con 2,2-dimetoxipropano (1,23 mL, 10 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en tolueno. La mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo utilizando un separador Dean-Stark durante 20 horas. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, la sustancia bruta se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de hexano:acetato de etilo, 90:10 a 75:25, proporcionó un polvo blanco (539,1 mg, 49 %). 1 H RMN(CDCI₃): 1,36 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,69 (s, 6H), 4,32 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, $J = 14,2$ Hz), 6,74 (d, 1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,38 (d, 1h, $J = 1,7$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,3$ Hz).

35 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 2,7 μ M.

Ejemplo 11

2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ácido carboxílico(1-propil-butil)-amida

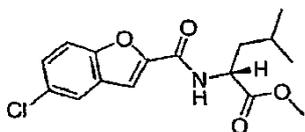


Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico y heptan-4-amina. MS (M+H, 278,2).

- 5 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,49 μ M.

Ejemplo 12

Preparación de (R)-4-cloro-2-(5-metilbenzofuran-2-carboxamido)pentanoato de metilo

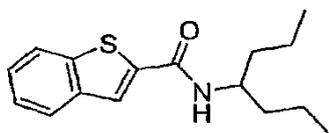


- 10 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 5-clorobenzofuran-2-carboxílico y éster metílico de D-leucina. MS (M+H, 324).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,82 μ M.

Ejemplo 13

N-(heptan-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

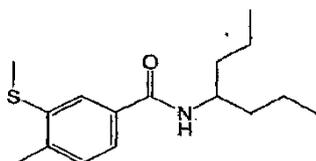


- 15 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y 4-heptilamina. MS (M+H, 276).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,21 μ M.

- 20 Ejemplo 14

4-metil-3-metilsulfanil-N-(1-propilbutil)benzamida



- 25 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 4-metil-3-(metiltio)benzoico (ejemplo 14a) y 4-heptilamina. Rendimiento: 50 % 1 H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz), 1,40-1,41 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz). MS (M+H, 280).

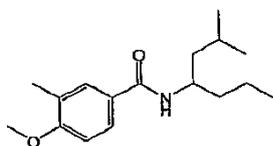
- 30 a. Se suspendió ácido 4-metil-3-(metiltio)benzoico: ácido 3-amino-4-metilbenzoico en hielo-agua (55 mL) y se agregó lentamente HCl concentrado (8,56 mL). Una disolución acuosa de nitrito de sodio (2,4 g en 5,5 mL) se agregó a la suspensión en un período de 15 minutos y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. A continuación, se agregó una disolución acuosa de acetato de sodio (9,31 g en 18 ml) en gotas. Se dejó que la reacción procediera durante 45 min. Se obtuvo un precipitado color naranja pesado. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con porciones pequeñas de hielo-agua helada. El sólido se combinó con una disolución de xantogenato de potasio (11,93 g) y carbonato de potasio (8,22 g) en 250 mL de agua. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite

precalentado a 70 °C y la mezcla se agitó durante 25 minutos. La disolución rojiza se sacó del baño y se agitó durante 15 minutos o hasta que la temperatura llegase a 30 °C. Se agregó hidróxido de sodio (0,782 g) y se agitó hasta su disolución. Se agregó dimetilsulfato (5,70 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se llevó a reflujo brevemente. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó un sólido de color naranja. El sólido se trató con una disolución 2,0 N de H₂SO₄ y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y luego se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido bruto rojizo. El sólido se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente 5 a 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar ácido 4-metil-3-(metil)benzoico como un polvo amarillo claro (2 g). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,21 μM.

Ejemplo 15

4-metoxi-3-metil-N-(2-metilheptan-4-il)benzamida

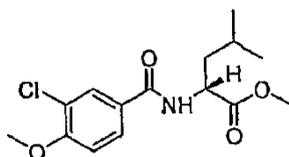


Se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 4 utilizando ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico y 2-metil-4-heptanamina (ejemplo 2a). Rendimiento: 45 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (m, 9H); 1,39 (m, 5H); 1,53 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,23 (m, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,61 (d, 1H). MS (278, M+H).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,1 μM.

Ejemplo 16

(R)-2-(3-Cloro-4-metoxibenzamido)-4-metilpentanoato de metilo

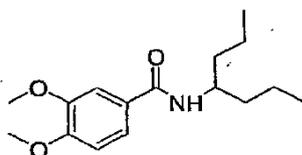


Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico y clorhidrato de éster metílico de D-leucina. MS (M+H, 314,10).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,08 μM, y cuando estuvo presente a 0,01 μM potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE₅₀ de 13,18.

Ejemplo 17

3,4-Dimetoxi-N-(1-propil-butil)-benzamida



Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 3,4dimetoxi benzoico y heptan-4-amina. MS (M+H, 279,37).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,36 μM.

Ejemplo 18

(R)-N-(1-metoxi-4-metilpentan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida

5 A una disolución de (R)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida (1,59 g, 6,39 mmol) (ejemplo 18a) en DMF seco (20 mL) se agregó NaOH en polvo (281 mg, 7 mmol) y la disolución se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se agregó yodometano (1 eq., 6,39 mmol) en DMF (10 ml) en gotas durante un período de 1 hora. La temperatura se mantuvo a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se aplacó mediante la adición de 300 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (gradiente de tolueno-acetato de etilo; 5-20 %) para proporcionar 1,23 g de (R)-N-(1-metoxi-4-metilpentan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida (73 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,94-0,97 (t, 6H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H), 2,29 (d, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 4,34-4,39 (m, 1H), 6,23-6,25 (d, 1H), 7,16-7,17 (d, 1H), 7,47-7,49 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H). MS (M+H, 264,3).

10 a. Se preparó (R)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida de forma similar a la descrita en el ejemplo 4 utilizando ácido 3,4-dimetilbenzoico y con (R)-aminoleucinol. Rendimiento: 75 % MS (M+H, 250,3).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,2 μM.

Ejemplo 19

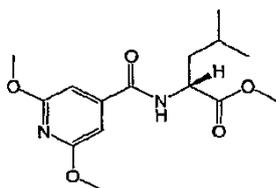
(R)-2-(2,3-dimetilfuran-5-carboxamido)-4-metilpentanoato de metilo

Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico y éster metílico de D-leucina. Rendimiento: 27 % ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (t, 6H), 1,66 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,89 (s, 1H). MS (M+H, 268).

20 El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,59 μM.

Ejemplo 20

(R)-2-(2,6-dimetoxiisonicotinamido)-4-metilpentanoato de metilo

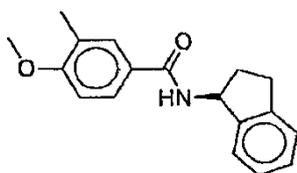


25 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 2,6-Dimetoxi-isonicotínico y éster metílico de D-leucina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (d, 3H, J = 7,27 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 7,26 Hz), 1,41-1,58 (m, 8H), 3,95 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 7,47 (m, ancho, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,34 Hz). MS (M+H; 311).

30 El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 1,91 μM.

Ejemplo 21

(S)-N-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-4-metoxi-3-metilbenzamida



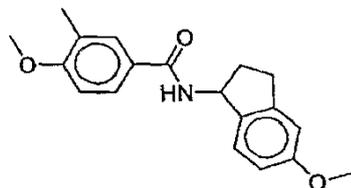
35 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico y (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. Rendimiento 63 %. ¹H RMN (500 MHz, dMSO): δ 1,94-1,99 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,53-5,57 (dd, 1H), 6,98-6,99 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 8,54-8,55 (d, 1H). MS (M+H, 282).

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,08 μ M.

Ejemplo 22

(R/S)-4-Metoxi-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilbenzamida

5



Se preparó de forma similar a la del ejemplo 4 utilizando ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico y 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (Ejemplo 121-2a)(47 %). MS (M+H, 312).

10 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,08 μ M.

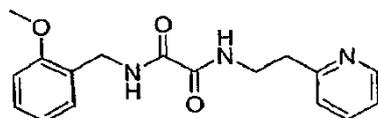
Ejemplo 22-2a: 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

Se agregó 5-metoxi-2,3-dihidroindén-1-ona (1g, 6,17mmol) a una disolución de HCl hidroxilamina (730mg, 10,5mmol) en 10ml de agua. La mezcla se llevó hasta 70 °C y se agregó una disolución de acetato de sodio (1,4g, 16,7mmol) en 7mL de H₂O, 14ml de MeOH, 3ml de THF. Después de agitar durante 1,5 h a 70 °C, se agregaron 10ml de H₂O para producir un precipitado y se dejó la suspensión en agitación durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar oxima de 5-metoxi-2,3-dihidroindén-1-ona casi cuantitativamente y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La oxima (0,5g, 2,82mmol) se disolvió en MeOH y se agregaron una cantidad catalítica de níquel de Raney y 25mL de disolución de amoníaco en MeOH (7N). La reacción se agitó a t.a. (temperatura ambiente) durante la noche en H₂. La suspensión se filtró por celite y se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la amina del título bruta (rendimiento, 45 %). La amina bruta se utilizó sin purificación adicional.

También se sintetizaron diversos compuestos amida de Fórmula (I) que entran dentro del subgénero de compuestos «oxalamida» descritos en otra parte en la presente memoria y se evaluaron experimentalmente para determinar su eficacia como activador de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293.

Ejemplo 23

Procedimiento general A para la preparación de una oxalamida Síntesis de N-(2-metoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida

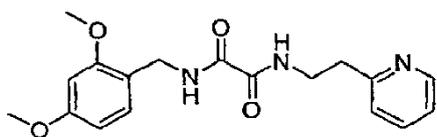


30 Se mezcló 2-metoxibencil amina (5 mmol) con trietilamina (2 equiv.) en Dioxano anhidro. Se agregó cloruro de oxalilo etílico (1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-2 horas. A continuación, se agregó 2-(2-piridinil)etil amina (1 equiv.) y la suspensión se calentó a 80 °C durante toda la noche. La disolución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó mediante sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna rápida para proporcionar el compuesto del título: rendimiento 70 %, p.f. 118-119 °C; m/e = 314 [M+1]; ¹H RMN (CDCl₃): 3,02 (t, 2H), 3,76 (dt, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H).

35 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,34 μ M, y cuando estuvo presente a 0,3 μ M potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE_{50} de 18,85.

Ejemplo 24

N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida

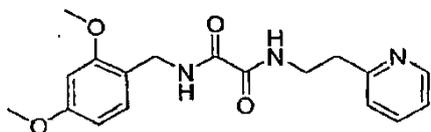


Se preparó de forma similar a la del ejemplo 23 utilizando 2,4-dimetoxibencil amina, cloruro de oxalilo etílico y 2-(2-piridinil)etil amina. Rendimiento 72 %, p.f. 123-124 °C; m/e = 344 [M+1]; ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,02 (t, 2H); 3,73 (dd, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,38 (d, 2H) 6,40 (dd, 1H); 6,44 (d, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,59 (m, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,11 (t, 1H); 8,56 (d, 1H); ¹³C RMN: δ 36,9, 38,9, 39,4, 55,6, 55,6, 98,8, 104,1, 117,8, 121,9, 123,5, 130,7, 136,8, 149,6, 158,8, 158,8, 159,6, 160,1, 161,0.

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,09 μM, y cuando estuvo presente a 0,3 μM potenció la eficacia del glutamato monosódico con una relación CE₅₀ de 6,51.

10 Ejemplo 24-1

Preparación y purificación mejoradas de N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida:



Se equipó un reactor encamisado limpio y seco con un condensador, un adaptador Claisen, una sonda de temperatura y un embudo de adición o columna superior. El reactor se purgó con gas nitrógeno durante al menos 15 minutos. A continuación, el reactor se cargó con 1.396 g (1 equiv., 8,3 mol) de 2,4-dimetoxibencilamina, 1.693 g (2 equiv., 16,7 mol) de trietilamina y 25.086 mL de THF. La mezcla se enfrió hasta desde 0 a 5 °C. Se agregó clorooxoacetato de etilo (1140 g, 1 equiv., 8,3 mol) a un embudo de adición o columna superior y se cargó al lote a una velocidad para que la temperatura interna no superarse 10 °C. Los sólidos se formaron luego de aproximadamente 1/3 de la adición. Después de que se completó la adición, se apagó el enfriamiento y la suspensión se dejó en agitación durante 30 minutos a de 5 °C a 15 °C. Cuando se completó, la reacción se calentó de 20 °C a 25 °C. La fase orgánica se lavó dos veces con 22.580 mL de HCl 1 N. Después, la fase orgánica se lavó con 12.600 mL de bicarbonato de sodio saturado. A continuación, la fase orgánica se lavó con 12.463 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite delgada y se concentró a de 40 °C a 45 °C para un aceite amarillo. Se aislaron un total de 2.052 g (7.7 mol, 92 %) éster etílico de ácido N-(2,4-dimetoxi-bencil)-oxalámico bruto.

En una campana extractora limpia, un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una unidad de agitación mecánica, embudo de adición, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado se colocó en una manta calefactora. El matraz se cubrió con una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron éter etílico de ácido N-(2,4-dimetoxi-bencil)-oxalámico (1116 g, 1 equiv., 4,18 moles), acetonitrilo (12,5 L) y 2-(2-piridinil)-etilamina (1 equiv., 4,18 moles) al matraz en nitrógeno. La disolución se calentó hasta reflujo y esta temperatura se mantuvo durante un mínimo de 20 horas (81 °C). Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a un baño de agua fría y se enfrió hasta 65 °C. A continuación, la disolución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío con una temperatura de baño de 40 °C a 45 °C. El residuo se disolvió en HCl 1N (16 L x 2 embudos de separación), se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de isopropilo. (13,95 L x 2 embudos de separación). La capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N 13.61 L x 2 embudos de separación). Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de isopropilo (3,4 L x 2 embudos de separación) y se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas colocado en un baño de enfriamiento con una unidad de agitación mecánica, embudo de adición y termopar con pantalla. Se agregó NaOH 6N al matraz a través del embudo de adición y la mezcla de reacción se mantuvo a de 20 °C y 30 °C. Se agregó cloruro de metileno para disolver la suspensión resultante (9,82L) y la disolución transparente resultante se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y lavó con NaOH acuoso (6,88 L), se secó sobre K₂CO₃ y se filtró a través de un embudo Buchner utilizando una tela filtrante de polipropileno. La disolución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío con una temperatura de baño de 35 °C a 40 °C. Los sólidos se transfirieron a una bandeja de secado seca, limpia y se secaron al vacío a de 40 °C a 45 °C, hasta que se obtuvo un peso constante.

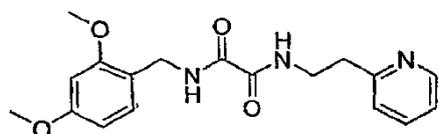
45 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una unidad de agitación mecánica, condensador, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado se colocó en una manta calefactora. El matraz se cubrió con una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 1317 g de N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida bruta en nitrógeno y después se agregaron 18,7 L de acetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura interna de 50 °C a 55 °C hasta que se obtuvo una disolución transparente. El calor se retiró y se agregó heptano a través del embudo de adición en una corriente continua. Después de completar la adición, la reacción se

colocó en un baño de hielo y se enfrió hasta de 20 °C a 25 °C y se mantuvo a esta temperatura durante un mínimo de 30 minutos. El material se filtró a través de un embudo Buchner utilizando un filtro de polipropileno y se transfirió a una mezcla 2:3 de heptano y acetato de etilo (7 L). La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un embudo Buchner utilizando un filtro de polipropileno. Los sólidos se enjugaron con 800 ml de la mezcla 2:3 de heptano en acetato de etilo y se secaron. El procedimiento de lavado de recristalización se repitió para proporcionar 1079 g del producto final (63 % de rendimiento) en más de 99,5 % de pureza según se determinó mediante HPLC. En ocasiones, fue necesaria una recristalización adicional para obtener purezas iguales o mayores que 99,5 %. En estos casos, el material se recristalizó a partir de 8:2 de acetato de etilo a heptano de forma similar a la descrita anteriormente para producir el producto con más de 99,5 % de pureza.

Este método de recristalización se puede utilizar para la purificación de otros análogos de oxalamida descritos en la presente memoria.

Ejemplo 24-2

Preparación y purificación mejoradas de N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida:



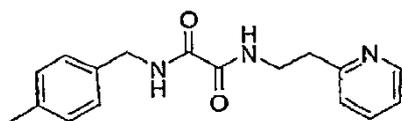
A un matraz de fondo redondo de 12 L de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar, embudo de adición, tubo de secado y cobertura de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento, se cargaron clorhidrato de 2,4-dimetoxibencilamina (500 g, 2,45 mol) y tolueno (6 L). Se agregó trietilamina (1027 mL, 7,36 mol) lentamente y la disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación, el recipiente de reacción se colocó en un baño de metanol/hielo y la disolución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (273 mL, 2,45 mol) durante aproximadamente 25 minutos mientras la temperatura de reacción se mantenía por debajo de alrededor de 10 °C. A continuación, la disolución de reacción se calentó hasta 22 °C y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. [El transcurso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía de gas al recoger una alícuota de la disolución de reacción y pasarla a través de una jeringa de filtro y posteriormente enjuagar las sales con una mezcla 1:1 de TEA/THF. Se consideró que se había completado la reacción por la presencia de menos de 1 % de 2,4-dimetoxibencilamina]

Tras considerar que la reacción se había completado, la disolución se volvió a enfriar hasta 15 °C y se agregó HCl 1N (acuoso) (3 L) a una velocidad que no permitió que la temperatura aumentase por encima de alrededor de 23 °C. La disolución de reacción se transfirió a una vasija de polietileno y se suspendió en tolueno (2,5 a 4 mL/g de materiales de partida) y se recogió mediante filtración y el filtrado se apartó. Los sólidos se volvieron a suspender en tolueno (2,5 a 4 mL/g de materiales de partida) y el filtrado líquido se volvió a recoger por filtración.

Los filtrados combinados se transfirieron a un embudo de separación y la fase orgánica se decantó. Los sólidos se volvieron a tratar con tolueno y la capa orgánica se decantó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (ac.) (2 x 2 L), NaHCO₃ (sat. ac.) (2 x 2L), NaCl (sat. ac.) (2L), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se cargó en un matraz de fondo redondo de 12 L de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar, embudo de adición, tubo de secado y manta calefactora en cobertura de nitrógeno. Se agregó lentamente 2-(2-aminoetil)piridina (292 mL) manteniendo la temperatura entre 15 °C y 25 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante toda la noche. A continuación, el recipiente de reacción se enfrió hasta aproximadamente 35 °C y se agregó éter de *terc*-butilo metílico (6,3 L) y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 20 °C, después el producto comenzó a precipitar. La disolución se mantuvo a 10 °C durante 4 horas y luego a 0 °C a 5 °C durante 30 minutos adicionales. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con heptano (4 x 6 L) para proporcionar 610 g de producto bruto. El material bruto se cargó en un matraz de fondo redondo de 12 L de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar, embudo de adición, tubo de secado y manta calefactora en cobertura de nitrógeno. Se agregó acetato de etilo (9,15 L, 15 mL/g de material bruto) y la disolución se calentó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se agregó heptano adicional (6,71 mL) y la suspensión resultante se enfrió hasta alrededor de 20 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, después se volvió a suspender en una mezcla de heptano/acetato de etilo (2:3) (6,1 L). Los sólidos se volvieron a recoger mediante filtración, la torta de filtro se lavó con heptano/acetato de etilo (370 mL) y el producto recogido se secó hasta un peso constante. El rendimiento fue de 356 g (42 %).

Ejemplo 25

Procedimiento general B para la preparación de una oxalamida N-(4-metil-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida

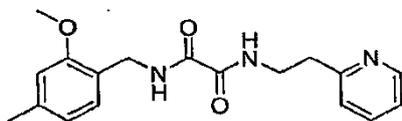


- Se dejó que 4-metilbencil amina (1 mmol) hiciese reacción con cloruro de oxalilo etílico (1 equiv.) en presencia de trietilamina (2 equiv.) en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 0,5 - 1 hora. A continuación, se agregó 2-(2-piridinil)etil amina (1 equiv.) y la suspensión se calentó a 160 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa para proporcionar la oxalamida del título pura: rendimiento 60 %; p.f. 152-154 °C; m/e = 298 [M+1]; ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,33 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,75 (dt, 2H), 4,43 (d, 2H), 7,10-7,015 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,12 (b, 1H), 8,60 (d, 1H).

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,41 μM.

10 Ejemplo 26

N-(2-metoxi-4-metilbencil)-N'-(2-(piridin-2-il)etil)oxalamida



- Se preparó de forma similar a la del ejemplo 25 utilizando (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina (ejemplo 132a), cloruro de oxalilo etílico y 2-(2-piridinil)etil amina, rendimiento 20 %. p.f. 128-131 °C; m/e = 328 [M+1]; ¹H RMN(CDCl₃): 2,33 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 3,73 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,42(d, 2H); 6,70 (m, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,60 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,56 (d, 1H).

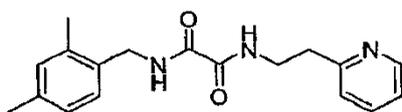
- a. (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina: A una disolución de 2-metoxi-4-metilbenzamida (ejemplo 132b) (200 mg, 1,21 mmol) en THF (0,5 ml) y se agregó BH₃•THF 1 M (2,4 ml, 2,42 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 7 min. A continuación, se agregó HCl acuoso 6 N (1 mL) en gotas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 4 min. La mezcla de reacción se lavó con Et₂O (3x3 mL), después se enfrió hasta 0 °C y se agregó NaOH acuoso 10 N (0,8 mL). La disolución acuosa se saturó con K₂CO₃. El producto se extrajo con CHCl₃ (6x5 mL). Los extractos orgánicos se secaron (1:1 K₂CO₃/Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron al vacío para proporcionar 180 mg de (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina que se utilizó directamente.

- b. 2-metoxi-4-metilbenzamida: se mezcló ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico (500 mg, 3,01 mmol) con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (577 mg, 3,01 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (407 mg, 3,01 mmol) en 25 ml de diclorometano a t.a. y se agitaron durante 5 min. Se agregó una disolución de amoníaco 2M en metanol (4,5 ml, 9,03 mmol), la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante alrededor de 5 horas, después se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 1N, NaHCO₃ sat., agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 440 mg de 2-metoxi-4-metilbenzamida, rendimiento 88 %.

El compuesto tuvo una CE₅₀ para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,04 μM.

Ejemplo 27

N-(2,4-dimetilbencil)-N'-(2-(piridin-2-il)etil)oxalamida



- Se preparó de forma similar a la del ejemplo 25 utilizando (2,4-dimetilfenil)metanamina (ejemplo 133a), cloruro de oxalilo etílico y 2-(2-piridinil)etil amina, rendimiento 60 %; p.f. 148-149 °C; m/e= 312 [M+1]; ¹H RMN (CDCl₃): 2,28 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,76 (dd, 2H); 4,43 (d, 2H); 6,99 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (m, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,58 (d, 1H).

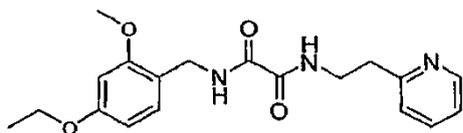
- a. (2,4-Dimetilfenil)metanamina: Se colocó una disolución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF (15,2 ml, 15,2 mmol) en un matraz presecado en argón a 0 °C; se agregó una disolución de 2,4-dimetilbenzotriazol (1,0 g, 7,6 mmol) en 15 ml de éter anhidro en gotas cuidadosamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta t.a. y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió hasta 0 °C, se agregó sulfato de sodio

anhidro y se agregó 1ml de agua en gotas cuidadosamente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, la materia insoluble se retiró por filtración, el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 1,03 g de (2,4-dimetilfenil)metanamina pura en rendimiento cuantitativo sin purificación.

5 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,07 μM .

Ejemplo 28

N-(4-etoxi-2-metoxibencil)-N'-(2-(piridin-2-il)etil)oxalamida



10 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 25 utilizando (4-etoxi-2-metoxifenil)metanamina (ejemplo 134a), cloruro de oxalilo etílico y 2-(2-piridinil)etil amina; rendimiento 10 %; p.f. 117-118 °C; $m/e = 358 [M+1]$; 1H RMN ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H); 3,03 (t, 2H); 3,74 (dd, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,01 (dd, 2H); 4,39 (d, 2H); 6,39 (d, 1H); 6,44 (s, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,61 (m, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,56 (d, 1H).

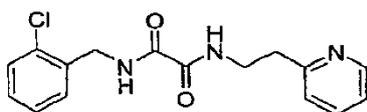
15 a. (4-etoxi-2-metoxifenil)metanamina: A una disolución de 4-etoxi-2-metoxibenzaldehído (ejemplo 134b) (880 mg, 4,88 mmol) en 50 ml de metanol anhidro, se agregaron acetato de amonio (7,5 g, 97,60 mmol) y cianoborohidruro de sodio (613 g, 9,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante alrededor de 4 horas, a continuación se concentró en un evaporador rotatorio, el residuo se diluyó con agua y se basificó con NaOH acuoso al 15 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó, el residuo se cromatografió en columna en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para proporcionar 150 mg de producto; rendimiento 17 % (El método no se optimizó).

20 b. 4-Etoxi-2-metoxibenzaldehído: A una disolución de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (1,0 g, 6,57 mmol) en 10 ml de acetona, se agregó carbonato de potasio (0,91 g, 6,57 mmol) y yodoetano (1,6 ml, 19,71 mmol), la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La acetona se retiró en un evaporador rotatorio; el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo; se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se para proporcionar el producto bruto que se cromatografió en columna en gel de sílice (etilo/hexano = 1:4) para proporcionar 943 mg de producto; rendimiento 80 %.

25 El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,1 μM .

Ejemplo 29

N-(2-clorobencil)-N'-(2-(piridin-2-il)etil)oxalamida:

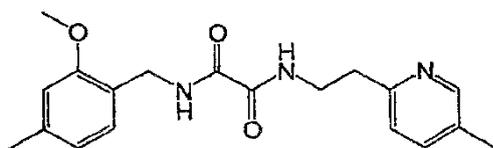


30 Se preparó de forma similar a la del ejemplo 25 utilizando (2-clorofenil)metanamina, cloruro de oxalilo etílico y 2-(2-piridinil)etil amina, rendimiento 45 %; $m/e = 318 [M+1]$.

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,01 μM .

35 Ejemplo 30 (como referencia)

N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida



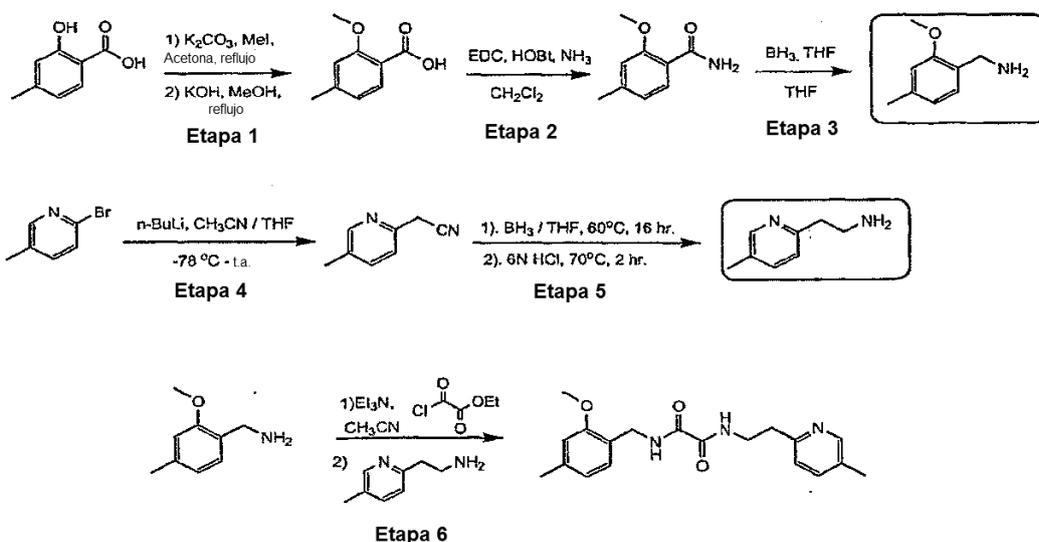
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2,29 (3H, s); 2,33 (3H, s); 2,97 (2H, t, $J = 6,5$ Hz); 3,71 (2H, c, $J = 6,5$ Hz); 3,83 (3H, s); 4,40 (2H, d, $J = 6,2$ Hz); 6,68 (1H, s); 6,69 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz); 7,09 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,40 (1H, dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz); 7,85 (1H, t a); 8,06 (1H, t a); 8,38 (1H, s, $J = 7,5$ Hz).

13C RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 18,3, 21,8, 36,5, 39,1, 39,6, 55,5, 111,5, 121,3, 122,3, 123,0, 129,9, 131,3, 137,4, 139,6, 150,0, 155,7, 157,7, 159,7, 160,1.

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 65,97; H, 6,85; N, 12,15. Encontrado: C, 66,10; H, 7,34; N, 12,17. MS (342, M+1). polvo blanco, punto de fusión = 133,5-134 °C

El compuesto tuvo una CE_{50} para activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,03 μM .

10 El compuesto se sintetizó a través de la secuencia de reacción que se ilustra en el diagrama a continuación y los detalles de cada una de las seis etapas de síntesis se proporcionan a continuación más adelante.



15 **Etapa 1:** A una disolución de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (25g, 0,164 mol) en acetona (350 mL) se agregó K_2CO_3 (68 g, 0,492 mmol) y posteriormente MeI (41 mL, 0,656 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriarse hasta t.a., la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el 2-metoxi-4-metilbenzoato de metilo bruto. Se disolvió KOH (11,3 g, 1,2 eq) en MeOH (300 mL) y el éster bruto se agregó a la mezcla y la disolución se calentó a reflujo 48hrs. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. (1N) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexano para proporcionar 20 g de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico como un sólido blanco crema (85 % de rendimiento)

25 **Etapa 2:** A una mezcla de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico (20 g, 120,4 mmol), EDC (23,1 g, 120,4 mmol) y HOBT (16,3 g, 120,4 mmol) en diclorometano (1 L) se agregó NH_3 (7N en MeOH, 52 mL, 3 eq.) en gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación, se lavó sucesivamente con HCl (1N), NaHCO_3 ac. saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/ hexano para proporcionar 16,5 gr de 2-metoxi-4-metilbenzamida (83 % de rendimiento).

30 **Etapa 3:** A una disolución de 2-metoxi-4-metilbenzamida (14,55 g, 88,08 mmol) en THF seco (50 mL) se agregó en gotas el complejo de Borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 220 mL, 2,5 eq.) a 0 °C en atmósfera de N_2 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó HCl ac. (6 N, 37 mL) cuidadosamente y la mezcla de reacción después se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua y la disolución resultante se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH ac. (10 N) a 0 °C y se saturó con K_2CO_3 , después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 8,5 g de (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina. (64 % de rendimiento)

35 **Etapa 4:** A una disolución de acetonitrilo anhidro (10,1 mL, 191,83 mmol, 3,3 eq.) en THF seco (500 mL) se agregó en gotas n-BuLi (2,5 M en hexano, 69,8 mL, 174,39 mmol, 3 eq.) a -78 °C en atmósfera de N_2 . La suspensión blanca resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se agregó una disolución de 2-bromo-5-metilpiridina (10,0 g, 58,13 mmol, 1 eq.) en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 hora, después se calentó lentamente hasta t.a. y se agitó durante 1 hora adicional. Se agregó hielo/agua y la capa se separó. La capa

orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 18 g de 2-(5-metilpiridin-2-il)acetonitrilo bruto. Dado que el producto es muy volátil, no se secó a vacío alto y todavía contiene algo de disolvente.

5 **Etapa 5:** A una disolución de 18 g de 2-(5-metilpiridin-2-il)acetonitrilo bruto en THF seco (100 mL) se agregó en gotas el complejo de Borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 232 mL, 232,5 mmol, 4 eq.) a 0 °C en atmósfera de N_2 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó HCl ac. (6 N, 40 mL) cuidadosamente y la mezcla de reacción después se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua y la disolución resultante se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH ac. (10 N) a 0 °C y se saturó con K_2CO_3 , después se extrajo con éter (5 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 7,6 g de 2-(5-metilpiridin-2-il)etanamina bruta. (96 % de rendimiento bruto)

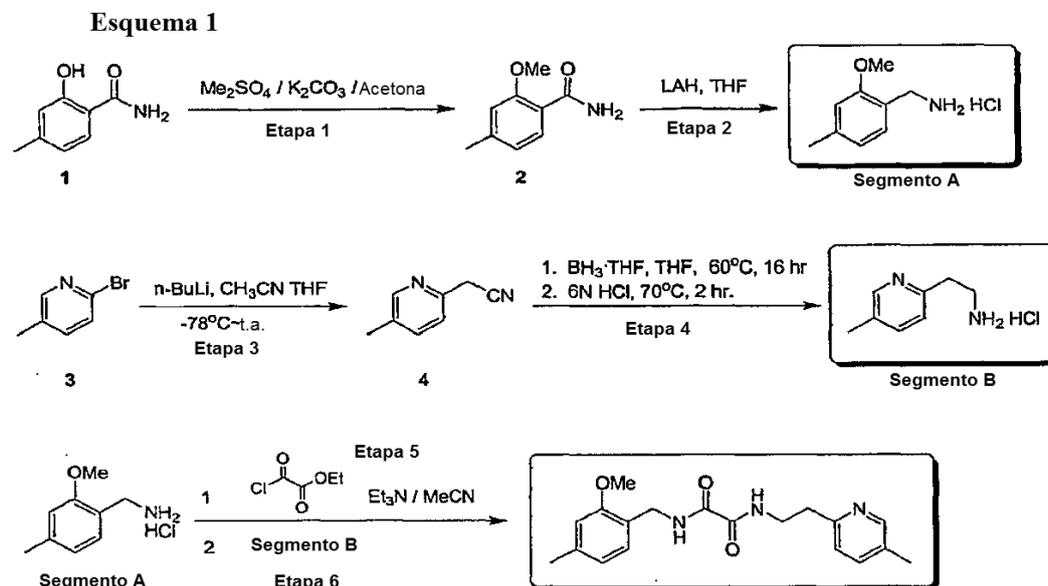
Cuando se evaporó el éter, la temperatura del baño se mantuvo a 25 °C dado que el punto de ebullición de la amina es probablemente alrededor de 100 °C

15 **Etapa 6:** Una mezcla de 2g de (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina (de la etapa 3) y Et_3N (3,7 mL, 2 eq.) en CH_3CN seco (45 mL) se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de N_2 y se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,47 mL, 1 eq.) en gotas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se agregó 2-(5-metilpiridin-2-il)etanamina (2,52 g, 1,4 eq., de la etapa 5). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: 25-35 % de acetona en hexano) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano y etanol/agua para proporcionar 650 mg de N^1 -(2-metoxi-4-metilbencil)- N^2 -(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida (15 %).

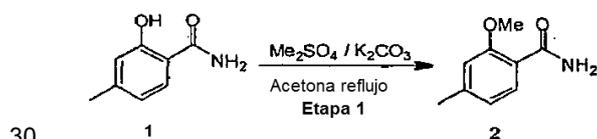
Ejemplo 30-1 (como referencia)

Preparación y purificación mejoradas de N^1 -(2-metoxi-4-metilbencil)- N^2 -(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida:

25 Se preparó N^1 -(2-metoxi-4-metilbencil)- N^2 -(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida de acuerdo con la estrategia sintética que se muestra en el Esquema 1. La siguiente descripción sintética hace referencia a la numeración de compuestos que se muestra en este esquema.



Etapa 1 - Preparación de 2-metoxi-4-metil-benzamida:

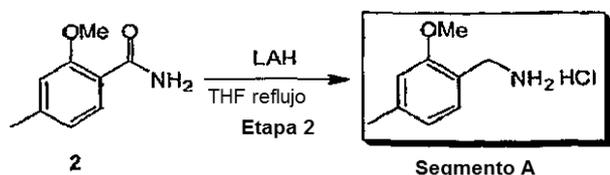


Una mezcla de 2-hidroxi-4-metil-benzamida (15,1 g, 0,1 mol) y K_2CO_3 (41,7 g, 0,3 mol) en 1000 mL de acetona se calentó hasta reflujo durante 1 hora antes de agregar Me_2SO_4 a dicha temperatura. La mezcla resultante se sometió

a reflujo durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en 1000 mL de metanol / amoníaco (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se recrystalizó a partir de EtOAc/PE para proporcionar 102 g de 2-metoxi-4-metil-benzamida (rendimiento de 61 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,57 (s a, 1H), 7,46 (s a, 1H), 6,92 (s, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5

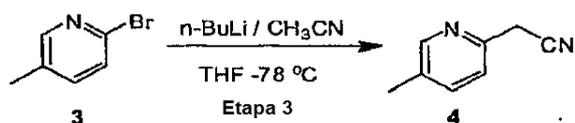
Etapa 2 - Preparación de sal de clorhidrato de 2-metoxi-4-metil-bencilamina:



A una disolución de 2-metoxi-4-metil-benzamida (41 g, 0,25 mol) en 1500 mL de THF se agregó hidruro de litio aluminio (19g, 0,5 mol) a 0°C en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se aplacó mediante disolución acuosa de NaOH al 10 %. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta el producto bruto. El residuo se disolvió en Et_2O y después se agregó una disolución de HCl/ Et_2O . El precipitado se recogió y lavó con TMBE para proporcionar el segmento A en el Esquema 1 (35 g, rendimiento de 75 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (s a, 3H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

10

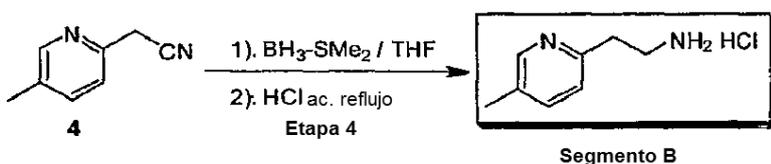
Etapa 3 - Preparación de 2-(5-metilpiridin-2-il)acetonitrilo:



A una disolución de acetonitrilo anhidro (10,1 mL, 191,83 mmol, 3,3 equiv.) en THF seco (500 mL) se agregó en gotas n-butil litio (2,5 M en hexano, 69,8 mL, 174,39 mmol, 3 equiv.) a menos 78 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión blanca resultante se agitó a manos 78 °C durante 1 hora y después se agregó una disolución de 2-bromo-5-metilpiridina (10,0 g, 58,13 mmol, 1 equiv.) en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a menos 78 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se agregó hielo/agua y la capa se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 18 g del producto bruto, que se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 4 - Preparación de sal de clorhidrato de 2-(5-metilpiridin-2-il) etanamina:

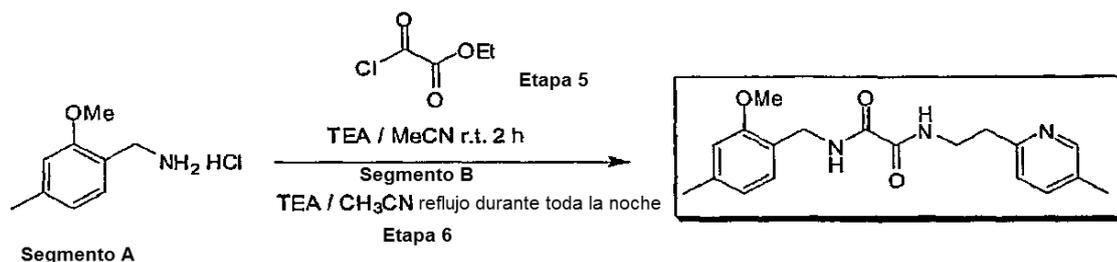


A una disolución de 18 g de 2-(5-metilpiridin-2-il)acetonitrilo bruto en THF seco (100 mL) se agregó en gotas el complejo de Borano-dimetilsulfuro (10 M en THF, 23,2 mL, 232,5 mmol, 4 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó HCl acuoso (6 N, 40 mL) cuidadosamente y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua y la disolución resultante se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH acuoso (10 N) a 0 °C y se saturó con K_2CO_3 , después se extrajo con éter (5 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 7,6 g de producto bruto. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con HCl / Et_2O para proporcionar la sal de clorhidrato de 2-(5-metilpiridin-2-il) etamina (4 g, rendimiento 40 % en base al compuesto 3), que se utilizó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

Etapa 5 - Preparación de N^1 -(2-metoxi-4-metilbencil)- N^2 -(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida (un recipiente):



A una mezcla de 1,8 g de sal de clorhidrato de (2-metoxi-4-metilfenil)metanamina y trietilamina (5,1 mL, 3 equiv.) en acetonitrilo seco (45 mL) se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,47 mL, 1 equiv.) en gotas a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó 2-(5-metilpiridin-2-il)etanamina (2,52 g, 1,4 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se lavó con éter de *t*-butilo metílico (20 mL) y se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar 1,3 g de N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida como un polvo blanco (rendimiento de 30 %).

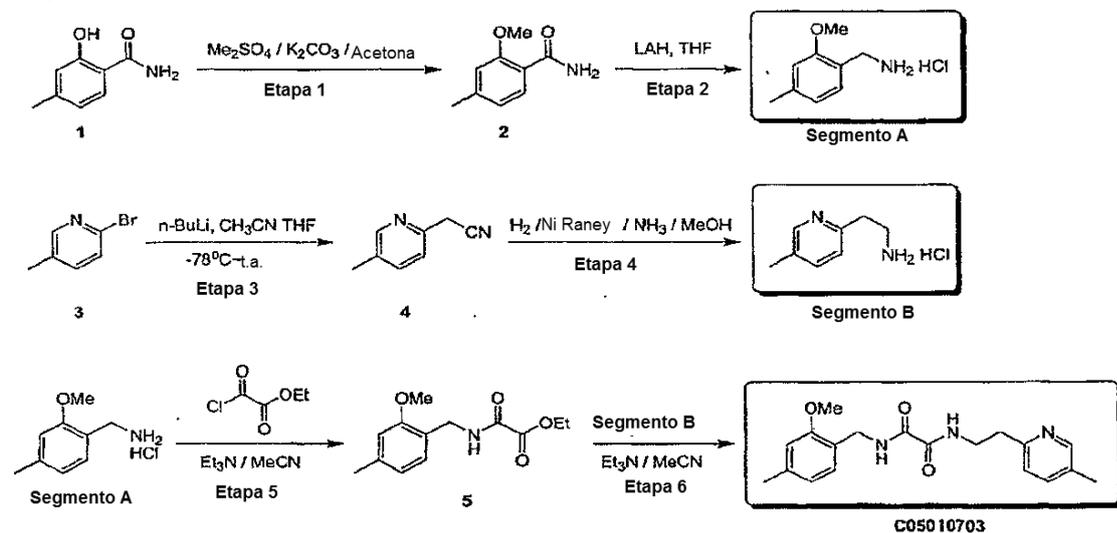
5 m/e = 342 [M+1]; p.f. = 133,5-134°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,40 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃): 18,6, 22,2, 36,9, 39,4, 39,9, 55,8, 111,9, 121,6, 122,6, 123,3, 130,2, 131,6, 137,7, 139,9, 150,5, 156,1, 158,1, 160,0, 160,5; Análisis elemental: Calculado para C₁₈H₂₁N₃O₃·1/4 H₂O: C, 65,97; H, 6,85; N, 12,15. Encontrado: C, 66,10; H, 7,34; N, 12,17.

Ejemplo 30-2 (como referencia)

Preparación y purificación mejoradas alternativas de N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida:

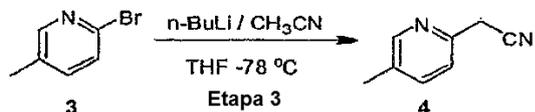
20 También se preparó N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida de acuerdo con la estrategia sintética que se muestra en el Esquema 2. La siguiente descripción sintética hace referencia a la numeración de compuestos que se muestra en este esquema.

Esquema 2



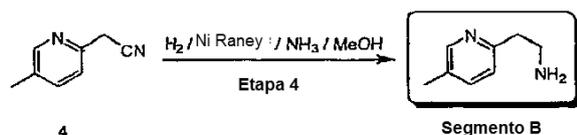
Se prepararon 2-metoxi-4-metil-benzamida y sal de clorhidrato de 2-metoxi-4-metil-bencilamina según se describió anteriormente.

25 Etapa 3 - Preparación de 2-(5-metilpiridin-2-il)acetonitrilo:



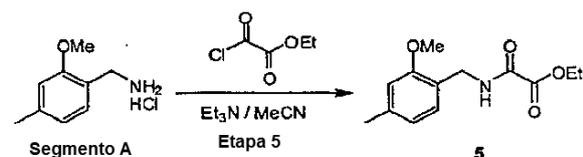
5 A una disolución de acetonitrilo anhidro (10,1 mL, 191,83 mmol, 3,3 equiv.) en THF seco (500 mL) se agregó en gotas n-butil litio (2,5 M en hexano, 69,8 mL, 174,39 mmol, 3 equiv.) a menos 78 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión blanca resultante se agitó a menos 78 °C durante 1 hora y después se agregó una disolución de 2-bromo-5-metilpiridina (10,0 g, 58,13 mmol, 1 equiv.) en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a menos 78 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se agregó hielo/agua y la capa se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 18 g del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente, PE / EtOAc = 15:1) para proporcionar 2-(5-metilpiridin-2-il) acetonitrilo (6,2 g, rendimiento de 80 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2H), 2,40(s, 3H).

Etapa 4 - Preparación de 2-(5-metilpiridin-2-il) etanamina:



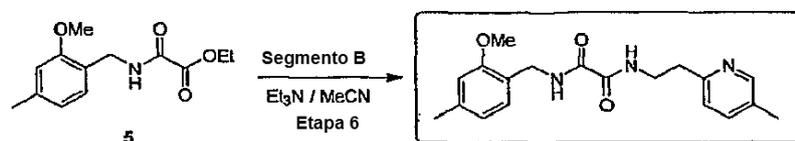
15 A una disolución de 2-(5-metilpiridin-2-il) acetonitrilo bruto (3 g, 22,7 mmol) en NH₃-MeOH saturado (50 mL) se agregaron 0,5 g de Ni de Raney. A continuación, la mezcla de reacción se hidrogenó en 6 MPa a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(5-metilpiridin-2-il) etanamina (3,02 g, rendimiento de 97 %), que se utilizó sin purificación adicional. No se detectaron impurezas mediante ¹H-RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27 (s a, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 2,69-2,83 (m, 4H), 2,21(s, 3H).

Etapa 5 -Preparación de 2-(2-metoxi-4-metilbencilamino)-2-oxoacetato de etilo:



20 A una disolución de sal de clorhidrato de 2-metoxi-4-metilbencilamina (10 g, 0,053 mol) y trietilamina (30 g) en acetonitrilo seco (100 mL) se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (7,28 g, 0,053 mol) en gotas a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera (100 mL × 3), se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título 5 (12 g, rendimiento de 89 %), que se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. No se detectaron impurezas mediante ¹H-RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,19-4,27 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Etapa 6 - Preparación de N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida:



30 A una mezcla de compuesto 5 (36,9 g, 0,147 mol) y el Segmento B (30 g, 0,22 mol) se agregaron trietilamina (120 ml) y acetonitrilo seco (800 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 34 horas. Los disolventes se retiraron mediante evaporación al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1 L), se lavó con agua (300 mL × 3) y se secó con Na₂SO₄. Después de la filtración y la retirada de disolventes al vacío, el residuo se recrystalizó a partir de etanol/agua (10:1) para proporcionar 17 g de N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida (rendimiento de 44 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,83 (m, 2H), 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J₁ = 2,1 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3H), 3,43-3,50 (c, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 14,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

40 Este método resultó en un rendimiento mejorado de 85 % en comparación con el rendimiento del ejemplo anterior (40 %) mediante la purificación del compuesto 4 con cromatografía en columna y mediante el uso de H₂ / Ni de Raney en lugar de BH₃-SMe₂. Además, la preparación en un recipiente de N¹-(2-metoxi-4-metilbencil)-N²-(2-(5-metilpiridin-2-il) etil) oxalamida que se mostró en el ejemplo anterior se dividió en dos etapas en este ejemplo. El

rendimiento se mejoró hasta 44 % mediante la purificación de 2-(2-metoxi-4-metilbencilamino)-2-oxoacetato en este ejemplo, a partir del 30 % de rendimiento sin ninguna purificación de 2-(2-metoxi-4-metilbencilamino)-2-oxoacetato en la preparación en un recipiente descrita en el ejemplo anterior.

Experimentos de sabor umami/sabroso utilizando panelistas humanos:

- 5 Selección general de panelistas: Selección básica de degustadores sensoriales: Los potenciales panelistas se evaluaron para determinar sus capacidades para clasificar y catalogar las intensidades de las disoluciones que representaban los cinco gustos básicos. Los panelistas clasificaron y catalogaron la intensidad de cinco concentraciones diferentes de cada uno de los cinco compuestos siguientes: sacarosa (dulce), cloruro de sodio (salado), ácido cítrico (ácido), cafeína (amargo) y glutamato monosódico (sabroso). A efectos de su selección para participar en las pruebas, los panelistas debían clasificar y catalogar de forma correcta muestras por su intensidad, con una cantidad razonable de errores.

- 15 Degustaciones preliminares: Se consideró que los panelistas seleccionados en el procedimiento descrito anteriormente estaban calificados para llevar a cabo procedimientos de degustación preliminares. Las degustaciones preliminares se utilizan para evaluar compuestos nuevos por su intensidad de gustos básicos y gustos extraños. Un grupo pequeño de panelistas (n=5) degusta aproximadamente 5 concentraciones del compuesto (en un intervalo típicamente entre 1-100 μ M, en ciclos semilogarítmicos, p. ej., 1, 3, 10, 30 y 100 μ M) en agua y en una disolución de 12 mM de MSG para evaluar la potenciación. Los panelistas clasifican los cinco gustos básicos (dulce, salado, ácido, amargo y sabroso), así como los gustos extraños (tales como químico, metálico, azufrado) en una escala de magnitud etiquetada. Las muestras se sirven en porciones de 10 ml a temperatura ambiente. El objetivo de la prueba es determinar la concentración más alta en la cual no hay un gusto extraño inaceptable y determinar si hay un gusto sabroso obvio o potenciación del gusto sabroso en cualquiera de las concentraciones evaluadas.

Si el compuesto es eficaz y no tiene gustos extraños inaceptables, se evalúa con alguien capacitado (panel experto) en un estudio más amplio.

- 25 Selección de panelistas capacitados: Se utilizó un panel de expertos capacitados para evaluar de forma adicional los compuestos que se habían evaluado en la degustación preliminar.

- Los panelistas para el panel capacitado se seleccionaron de un grupo mayor de panelistas de degustación calificados. Los panelistas se capacitaron de forma adicional sobre el gusto sabroso mediante experimentos de clasificación y catalogación utilizando combinaciones de MSG e IMP. Los panelistas completaron una serie de clasificación, catalogación y diferenciación a partir de prueba de referencia con disoluciones sabrosas. En los experimentos de clasificación y catalogación, los panelistas evaluaron concentraciones de MSG fáciles (0, 6, 18, 36 mM) y concentraciones de MSG más difíciles (3, 6, 12, 18 mM de MSG) en agua.

- 35 Evaluación de compuestos con panel capacitado: Los compuestos evaluados por el panel capacitado se evaluaron por diferencia con respecto a los experimentos de referencia. Los panelistas recibieron una muestra de referencia (12 mM de MSG + 100 μ M de IMP) y se les pidió que clasificaran la muestra en una escala de -5 a +5 en relación con la diferencia en el gusto sabroso con respecto a la referencia (puntuación: -5 = gusto muchos menos sabroso que el de la referencia; 0 = el mismo gusto sabroso que el de la referencia; +5 = gusto mucho más sabroso que el de la referencia). Las muestras de prueba eran disoluciones con cantidades variables de MSG, IMP y el compuesto. Típicamente, en cada sesión se comparan la muestra de referencia con varias muestras de prueba. Las pruebas típicamente incluían diversas muestras con concentraciones variables de MSG e IMP, así como una muestra ciega de la propia referencia, para evaluar la precisión del panel. Los resultados de las degustaciones se describen en la tabla 3 y muestran que se halló que los compuestos de la invención proporcionan gusto sabroso o potenciación de gusto sabroso a 3 μ M + MSG en comparación con 100 μ M IMP + MSG. Los compuestos se evaluaron con respecto a la referencia en las muestras con y sin 12 mM de MSG. Todas las muestras se presentaron en volúmenes de 10 ml a temperatura ambiente. Se completaron dos sesiones para cada compuesto evaluado para evaluar la reproducibilidad del panel.

Degustación de prototipo de producto: se podría llevar a cabo de forma similar a la descrita anteriormente.

Tabla 3. Resultados de degustación de gusto sabroso

N.º de compuesto	Nombre químico	Datos de gusto
Ejemplo 1	N-(heptan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	12 mM de MSG + 3 μ M de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 μ M de IMP
Ejemplo 5	(R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metilpentanoato de	12 mM de MSG + 10 μ M de comp. tan fuerte como 12mM

N.º de compuesto	Nombre químico	Datos de gusto
	metilo	de MSG + 100 µM de IMP
Ejemplo 18	(R)-N-(1-metoxi-4-metilpentan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida	12 mM de MSG + 3 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
Ejemplo 19	(R)-2-(2,3-dimetilfuran-5-carboxamido)-4-metilpentanoato de metilo	12 mM de MSG + 10 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
Ejemplo 20	4-Metoxi-N-(1-metoximetil-3-metil-butil)-3-metil-benzamida	12 mM de MSG + 3 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
Ejemplo 24	N-(2,4-Dimetoxi-bencil)-N'-(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida	12 mM de MSG + 1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP 1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG
Ejemplo 26	N-(2metoxi-4-metilbencil)-N'-(2(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida	12 mM de MSG + 1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
		1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG
Ejemplo 30	N ¹ -(2-metoxi-4-metilbencil)-N ² -(2-(5-metilpiridin-2-il)etil)oxalamida	12 mM de MSG + 0,3 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
		0,3 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG
Ejemplo 22	(S)-N-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-4-metoxi-3-metilbenzamida	12 mM de MSG + 1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG + 100 µM de IMP
		1 µM de comp. tan fuerte como 12mM de MSG

Ejemplo 31

Preparación de sopa utilizando una disolución concentrada de etanol. Un compuesto de la Tabla 3 se diluye utilizando etanol de prueba 200 (puro) hasta 1000x la concentración deseada en la sopa. El compuesto se puede sonicar y calentar para garantizar la solubilidad completa en etanol. La sopa a partir de base de consomé se prepara agregando 6 g de base de consomé de verduras en 500 mL de agua caliente en una cubeta de vidrio o gres cerámico. El agua se calienta hasta 80 °C. La concentración de MSG en el consomé disuelto es 2,2 g/L y no hay IMP agregado. Después de que se disuelve la base de consomé, se agrega la disolución concentrada de etanol a la base de la sopa. Para 500 mL de sopa, se agregan 0,5 mL del concentrado de etanol 1000x para una concentración final de etanol de 0,1 %. Si el etanol interfiere con el gusto de la sopa, se puede preparar una concentración más alta de disolución concentrada de etanol siempre que el compuesto sea soluble.

Ejemplo 32

Preparación de patata frita

Una mezcla de sal de un compuesto descrito en la presente memoria se prepara al mezclarlo con la sal de manera que un 1,4 % de la mezcla de sal agregada p/p a las patatas fritas resulte en la concentración deseada del compuesto. Para 1 ppm final de compuesto en las patatas fritas, se mezclan 7 mg del compuesto con 10 g de sal. El compuesto se muele utilizando un mortero y maja con la sal y el compuesto y la sal se mezclan bien. Las patatas fritas se rompen en piezas pequeñas uniformes utilizando una mezcladora. Para cada 98,6 g de patatas fritas, se pesan 1,4 g de mezcla de sal. Las piezas de patatas fritas primero se calientan en un microondas durante 50 segundos o hasta que estén calientes. La piezas se extienden en un pedazo de papel de aluminio grande. La mezcla de sal se extiende de forma pareja sobre las patatas fritas. A continuación, las patatas fritas se colocan en una bolsa de plástico para garantizar que toda la sal se coloque en la bolsa también. Después, la mezcla de sal y las patatas fritas se agitan para garantizar que la sal se extienda de forma pareja sobre las patatas fritas.

Ejemplo 33

Jugo de tomate picante o mezcla de Bloody Mary

Un compuesto descrito en la presente memoria se agrega como ingrediente seco a una combinación de especias que puede incluir opcionalmente glutamato monosódico y se combinan completamente. La combinación de especias se dispersa en una porción de pasta de tomate, se combinan y dicha pasta combinada se combina adicionalmente con el resto de la pasta. A continuación, la pasta se diluye con agua para preparar un jugo de tomate picante o mezcla de Bloody Mary.

Ejemplo 34

Degustaciones humanas de jugo de tomate con bajo contenido de sodio

Las degustaciones humanas se llevaron a cabo a efectos de evaluar la capacidad de los compuestos para potenciar el sabor sabroso del jugo de tomate con bajo contenido de sodio (que comprenden naturalmente algo de glutamato monosódico).

Procedimiento de preparación de muestras

Las muestras de jugo de tomate finales para la degustación se prepararon para que comprendieran 90 % (en volumen) de concentrado de jugo de tomate con bajo contenido de sodio preelaborado (pH 4,2, 80~100mg Na / 8oz, 16mM de MSG de origen natural), 5 % (en volumen) de disoluciones concentradas formuladas para producir los niveles finales seleccionados de sodio del jugo final, y 5 % (en volumen) de una disolución concentrada del compuesto de la invención. Los compuestos oxalamida seleccionados de la invención se disolvieron en LSB (tampón de fosfato con bajo contenido de sodio), para proporcionar una disolución concentrada 20 veces de la concentración final deseada en el jugo de tomate final. La concentración de sodio final deseada del jugo de tomate final para la mayoría de los experimentos fue 73,6 mM (400 mg de sodio en 236 mL (8 oz.) de jugo), por lo tanto, se preparó una disolución concentrada de NaCl a 1,48 M de NaCl. El pH para las disoluciones concentradas se ajustó hasta 4,2 utilizando una disolución de ácido cítrico 1 M y las disoluciones concentradas se sonicaron para garantizar que los compuestos aditivos se disolvieran completamente. Para producir una muestra final de 1.000 mL de muestra de jugo de tomate para la degustación, se agregaron 50 mL de la disolución concentrada del compuesto de prueba y 50 mL de cloruro de sodio a 900 mL del concentrado de jugo de tomate con bajo contenido de sodio preelaborado.

Degustaciones humanas:

Se utilizaron dieciséis sujetos humanos en la degustación. Los sujetos evitaron comer y beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos comieron una galleta salada y se enjugaron con agua para limpiar su boca antes del inicio de la prueba. Se sirvieron muestras de 15mL en tazas de muestra de 60 mL (2 oz.) a temperatura ambiente. Los panelistas se enjugaron con agua entre muestras y se les animó a comer una galleta salada para retirar todos los gustos antes de pasar a la siguiente muestra. Las muestras se presentaron en orden de compensación aleatorizado dentro de cada sesión de degustación (con diferentes códigos de enmascaramiento). Se les pidió a los panelistas que evaluaran la umamidad (nivel sabroso), hicieran comentarios sobre las muestras en una escala lineal no estructurada (puntuación 0-10), en sesiones por duplicado. Hubo pausas de 5 minutos entre las sesiones de degustación y un total de 4 sesiones en un período de 2 días. Las muestras degustadas se indican más adelante.

Muestras degustadas
400mg de Na / 236 mL (8 oz) de jugo de tomate
400mg de Na + 3uM de compuesto 24 / 236 mL (8 oz) de jugo de tomate
400mg de Na + 3uM de compuesto 30 / 236 mL (8 oz) de jugo de tomate

Las puntuaciones se promediaron entre panelistas y sesiones y se evaluaron utilizando un ANOVA de 2 vías (factores: panelistas y muestras) y la prueba de comparación múltiple de Duncan (alfa = 0,05) para determinar diferencias significativas en las clasificaciones de intensidad. Los resultados se resumen a continuación.

Tabla G. Resultados de degustación de jugo de tomate

Compuesto	Nombre químico	Datos de gusto
24	N1-(2,4-dimetoxibencil) N2-(2-(piridin-2-il)etil) oxalamida	3 µM de comp. potenciaron el gusto sabroso de 16 mM de glutamato (de origen natural) en el jugo de tomate con bajo contenido de sodio en 1,4 a 1,5 veces
30	N1-(2-metoxi-4-metilbencil)-N2-(2-(5-metilpiridin-2-il)etil) oxalamida	3 µM de comp. potenciaron el gusto sabroso de 16 mM de glutamato (de origen natural) en el jugo de tomate con bajo contenido de sodio en 1,8 a 1,9 veces

Ejemplo 35

Preparación de composiciones concentradas de sabor sabroso mediante secado por pulverización

- 5 Como se describió en otra parte en la presente, los compuestos sabrosos descritos en la presente son extremadamente potentes; y es deseable preparar composiciones concentradas saborizantes diluidas para formular de forma adecuada mezclas para condimentar y/o composiciones comestibles finales. Los procedimientos de secado por pulverización descritos más adelante se utilizaron para preparar dos de dichas composiciones concentradas saborizantes sólidas, una que comprende 0,10 % (p/p) de compuestos amida del Ejemplo 1 y otra que comprende el compuesto oxalamida del Ejemplo 24.

10 Se colocaron 344,74 gramos de composición de triglicérido de cadena media Neobee M-5, disponible en el mercado, en un contenedor cilíndrico de acero inoxidable de 2 litros y se calentaron hasta 93 °C (200 °F) en una placa de vapor, con agitación mediante una mezcladora Lightnin. Se agregaron lentamente 18,14 gramos del compuesto amida del Ejemplo 1 (Compuesto 1) con agitación alta y se mezclaron durante 30 minutos hasta que el compuesto se disolvió completamente y la disolución estaba transparente, para formar una composición precombinada sabrosa, después la temperatura se bajó hasta 82 °C (180 °F).

15 En un contenedor cilíndrico de acero inoxidable de 2 litros aparte, se agitaron 2721,60 g de agua con una mezcladora Lightnin y se calentaron hasta una temperatura de 60 °C (140°F), luego la velocidad de la mezcladora Lightnin Mixer se fijó a 500 rpm para crear un vórtice y se agregaron lentamente 1451,52g de almidón alimentario modificado N-Lok 1930 y se mezclaron durante 20 minutos. A continuación, se agregaron lentamente 1814,40 g de la composición precombinada sabrosa descrita anteriormente a la disolución de N-lok acuosa y se mezclaron durante 30 minutos, a 500 rpms, y la temperatura se redujo hasta 48 °C (120° F), luego la mezcla se homogeneizó utilizando un homogeneizador Gaulin, Modelo E, con una primera etapa fijada a 2000 psi y una segunda etapa fijada a 500 psi, para formar una emulsión.

20 La emulsión resultante se secó por pulverización utilizando una secadora por pulverización Stock-Bowen Conical Laboratory Spray-Aire con una temperatura de entrada de 203 °C, una temperatura de salida de 119 °C con una velocidad de flujo de 160ml/minuto y una presión de aire de 40 psig, para formar 1306,20 gramos de un polvo que comprendía 1 % del compuesto del Ejemplo 1. Lo que es igual a un rendimiento de 71,99 % o una pérdida de 18,01 % de producto en la cámara de evacuación. Se combinaron 453,6g (una libra) del polvo secado por pulverización con 4082,4g (9,0 lbs) de 10DE maltodextrina (Tate and Lyle) en una mezcladora planetaria de 37 L (40 cuartos) Hobart y se mezclaron durante 20 minutos, para crear un polvo concentrado de sabor sabroso seco que tenía 0,10 % (p/p) del compuesto del Ejemplo 1. En análisis HPLC indicó 82 % de la cantidad teórica de Compuesto 1. Un procedimiento de procesamiento equivalente se utilizó para preparar una composición concentrada de sabor sabroso que comprendía 0,1 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 24 (Compuesto 24). En particular, se mezclaron 349,272 g de Neobee M-5 y 13,608 g de compuesto oxalamida del Ejemplo 24 a 93 °C (200 °F) hasta que se disolvieron para formar una composición precombinada sabrosa y la temperatura de la disolución se bajó hasta 82 °C (180 °F).

30 Se mezclaron 1451,52 g de N-Lok 1930 y 2721,60 g de agua y se calentaron hasta que se alcanzó una temperatura de 60 °C (140°F), se creó un vórtice utilizando una mezcladora Lightnin a 500 rpms y 1814,40 g de la composición precombinada sabroso y se mezclaron durante 30" a 500 rpms, luego la disolución se mantuvo a 48 °C (120° F) y se homogeneizó utilizando homogeneizador Gaulin, modelo E. La emulsión resultante se secó por pulverización con una temperatura de entrada de 203 °C, una temperatura de salida de 119 °C, con una velocidad de flujo de 160 ml/minuto y una presión de aire de 40 psi, para formar 1400,72 gramos de un polvo secado por pulverización que tenía 0,75 % (p/p) del compuesto del Ejemplo 24.

ES 2 640 453 T3

Se mezclaron 605,1024 g (1,334 lbs) del polvo secado por pulverización con 3930.8976 g (8,666 lbs) de 10DE maltodextrina (Tate and Lyle) para producir un polvo concentrado de sabor sabroso seco final que tenía 0,10 % (p/p) del compuesto del Ejemplo 24.

Ejemplo 36

5 Reemplazo de MSG en condimentos para salchichas

Resumen:

10 Las composiciones concentradas de sabor sabroso que comprenden los compuestos de los Ejemplos 1 o 24 se utilizaron para preparar mezclas para condimentar salchichas para salchichas italianas, y las propias salchichas de ejemplo y se compararon en degustaciones humanas con salchichas testigo con y sin MSG. Los degustadores humanos compararon las muestras e informaron que las salchichas que comprendían ambos compuestos de los Ejemplos 1 y 24 tenían más sabor sabroso que las salchichas testigo, percibieron un sabor salado aumentado y gustos picantes aumentados en comparación con las salchichas testigo.

Preparaciones de salchichas:

15 Se formularon tres mezclas de condimento secas para salchicha italiana mediante combinación en seco de los ingredientes que se muestran en las Tablas más adelante, que después se volvieron a hidratar durante la formulación de las salchichas correspondientes. Una muestra testigo de mezcla de condimento (Tablas 36-1a, b) no contenía MSG y ningún compuesto de la presente descripción. Una segunda muestra de la mezcla de condimento y salchicha contenía MSG agregado (Tablas 36-2a, b). Una tercera muestra de la mezcla de condimento y la salchicha correspondiente también contenía composiciones concentradas de sabor sabroso agregadas (preparadas según el
20 Ejemplo 34) que contenían (0,1 % p/p) de los compuestos 1 y 24 (Tablas 36-1 a, b).

Tabla 36-1^a. Mezcla de condimento de salchicha italiana sin MSG

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	64,16	32,08
Azúcar (C&H n.º 801461)	37,74	18,87
Pimentón (Pacific Spice SA n.º 1406)	37,74	18,87
Polvo de ajo (American Ingredients n.º 5557)	30,56	15,28
Semillas de hinojo tostadas (Spice Island 6C08B)	11,32	5,66
Pimienta negra malla 28 (Pacific Spice SA n.º 01406)	9,44	4,72
Escamas de perejil (Pacific Spice SA n.º C1406)	3,78	1,89
Semilla de anís molida (minorista Kroger 09BK)	3,38	1,69
Pimienta de cayena (Pacific Spice SA n.º C1406)	<u>1,88</u>	<u>0,94</u>
TOTAL	200	100
Análisis de disolución al 10 % de la mezcla seca		
pH	5,00	
% de sal	31,53	
grado Brix	6,60	

ES 2 640 453 T3

Tabla 36-1b. Preparación de salchicha (sin MSG)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Cerdo, molido 20 % de grasa	280,68	93,56
Mezcla seca de condimento de salchicha italiana sin MSG	15,9	5,30
Agua	<u>3,42</u>	<u>1,14</u>
TOTAL	300	100

Tabla 36-2a. Mezcla de condimento de salchicha italiana con MSG

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	62,96	31,48
Glutamato monosódico (Ajinomoto n.º 310704)	3,70	1,85
Azúcar (C&H n.º 801461)	37,04	18,52
Pimentón (Pacific Spice SA n.º 1406)	37,04	18,52
Polvo de ajo (American Ingredients n.º 5557)	30,00	15,00
Semillas de hinojo tostadas (Spice Island 6C08B)	11,12	5,56
Pimienta negra malla 28 (Pacific Spice SA n.º 01406)	9,26	4,63
Escamas de perejil (Pacific Spice SA n.º C1406)	3,70	1,85
Semilla de anís molida (minorista Kroger 09BK)	3,32	1,66
Pimienta de cayena (Pacific Spice SA n.º C1406)	<u>1,86</u>	<u>0,93</u>
TOTAL	200	100
Análisis de disolución al 10 % de la mezcla seca		
pH	5,00	
% de sal	31,53	
grado Brix	6,60	

ES 2 640 453 T3

Tabla 36-2b. Preparación de salchicha (con MSG)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Cerdo, molido (nivel de grasa 20 %)	280,41	93,47
Mezcla seca de condimento de salchicha italiana con MSG	16,17	5,39
Agua	<u>3,42</u>	<u>1,14</u>
TOTAL	300	100

Tabla 36-3a. Mezcla de condimento de salchicha italiana con 0,5 ppm de Compuesto 1 y 0,7 ppm de Compuesto 24.

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	61,60	31,37
Concentrado de sabor que comprende 0,10 % de Compuesto 1	1,82	0,92
Concentrado de sabor que comprende 0,10 % de Compuesto 24	2,54	1,29
Azúcar (C&H n.º 801461)	36,24	18,45
Pimentón (Pacific Spice SA n.º 1406)	36,24	18,45
Polvo de ajo (American Ingredients n.º 5557)	29,34	14,95
Semillas de hinojo tostadas (Spice Island 6C08B)	10,88	5,54
Pimienta negra malla 28 (Pacific Spice SA n.º 01406)	9,06	4,61
Escamas de perejil (Pacific Spice SA n.º C1406)	3,62	1,85
Semilla de anís molida (minorista Kroger 09BK)	3,26	1,67
Pimienta de cayena (Pacific Spice SA n.º C1406)	1,82	0,92
TOTAL	200	100
Análisis de disolución al 10 % de la mezcla seca		
pH	5,00	
% de sal	31,53	
grado Brix	6,60	

Tabla 36-3b. Preparación de salchicha

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Cerdo, molido 20 % de grasa	280,35	93,45
Mezcla seca para salchicha italiana con los Compuestos 1 (9 ppm) y 24 (13 ppm)	16,23	5,41
Agua	<u>3,42</u>	<u>1,14</u>
TOTAL	300	100

Evaluaciones sensoriales:

- 5 Se capacitó a diez degustadores para identificar las intensidades relativas de los siguientes atributos de gusto: salado, sabroso/de carne, umami, caldosidad, amargo, persistente y sabores extraños. Se utilizó la prueba de intensidad con clasificación para evaluar las muestras de salchicha italianas. Una clasificación es una prueba de diferencia para determinar si se percibe una diferencia sensorial entre las diversas muestras. Las muestras que se evaluaron fueron la salchicha italiana sin MSG, la salchicha italiana con MSG y la salchicha italiana con los compuestos 1 y 24, pero sin MSG. Los panelistas evaluaron 3 muestras codificadas con enmascaramiento, aleatorizadas de veintiocho gramos (una onza) de salchicha italiana servida a 60 °C (140°F) y clasificaron la intensidad de los sabores sabroso, salado, especiado en una escala de 0-10: 0 representaba la menor intensidad y 10 representaba la mayor intensidad, las puntuaciones se promediaron por categoría individual.

Tabla 36c. Puntuaciones promedio de categoría individual para salchicha italiana

	Sabroso	Especiado	Salado
Con MSG	6,13	5,42	5,24
Sin MSG	4,70	5,88	5,56
Con los Compuestos 1 y 24	6,34	6,42	5,97

Conclusiones: Los panelistas fueron capaces de detectar diferencias entre las muestras.

a. Sabroso: los panelistas clasificaron las muestras sin MSG como las menos sabrosas y las muestras con los compuestos 1 y 24 potenciadores de gusto sabroso como las más sabrosas

b. Salado: los panelistas clasificaron las muestras con MSG como las menos saladas y las muestras con los compuestos 1 y 24 potenciadores de gusto sabroso como las más saladas

c. Sabor especiado: los panelistas clasificaron las muestras con MSG como las que tenían menos sabor especiado y las muestras con los compuestos 1 y 24 potenciadores de gusto sabroso como las que tenían más sabor especiado

15 Ejemplo 37

Reemplazo parcial de MSG en sopa de fideos ramen

Resumen:

- 20 Una mezcla de los compuestos de los Ejemplos 1 y 24 se utilizó para reformular la sopa de fideos ramen para que tenga solo 1/3 de un nivel testigo de MSG, y se comparó a través de degustaciones humanas con una sopa testigo que tiene la carga completa de MSG, y otra sopa testigo que tiene solo 1/3 de la carga normal de MSG. Los degustadores humanos podrían distinguir entre el sabor sabroso de una sopa testigo que comprende una carga completa de MSG y una sopa testigo con solo 1/3 del MSG, pero no podrían distinguir la sopa testigo con la carga completa de MSG de la sopa reformulada con 1/3 del MSG y los dos compuestos de la invención.

Procedimientos de preparación de muestras de sopa de fideos:

ES 2 640 453 T3

Preparaciones de sopa de fideo ramen: Los procedimientos a continuación se utilizaron para preparar tres variaciones de combinaciones de condimentos para sopa de fideos ramen, que se agregaran a la sopa ramen cocinada, para la degustación humana. Una combinación de condimentos testigo comprendía la carga completa de MSG (Tablas 1a, 1b y 1c). Una segunda combinación de condimentos testigo comprendía 1/3 de la carga de MSG (Tablas 2a, 2b y 2c). Una tercera combinación de condimentos comprende las composiciones concentradas de sabor que comprendían los compuestos 1 y 24, y 1/3 de la carga de MSG.

Mezclas de condimentos para sopa de fideo ramen:

Los ingredientes secos indicados en las Tablas 37-1^a, 37-2^a, 37-3^a se combinaron en seco en una cubeta de 5,6 L (6 cuartos) utilizando una mezcladora kitchen aid con un accesorio de paleta durante 10 minutos y luego se combinaron manualmente con una espátula de caucho para garantizar la homogeneidad visual. Las mezclas de condimentos secas se almacenaron en una bolsa para alimentos sin ventilación de poliuretano antes de la preparación de la sopa. A continuación, se utilizaron los condimentos para preparar la sopa de fideos ramen utilizando agua caliente de acuerdo con las proporciones en las Tablas 37-1c, 37-2c, 37-3c. Las proporciones de los ingredientes utilizados para preparar la sopa de fideos ramen que en verdad tiene fideos se ilustran en las Tablas 37-1c, 37-2c, 37-3c, pero dichas muestras no se degustaron en verdad.

Tabla 37-1a. Mezclas de condimentos para sopa de fideo ramen (MSG completo)- Fórmula testigo A

Ingrediente	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	31,53
Glutamato monosódico (Ajinomoto)	15,24
Extracto de levadura autolisado (Sensient n.º 945)	0,79
Proteína vegetal hidrolizada (Basic Food Flavors n.º C-303)	5,25
Ajitide I + G (Ajinomoto)	0,26
Polvo de salsa de soja (Nikken n.º 5310)	11,04
Polvo de ajo (American Food Flavors, Inc n.º GA45)	9,25
Pollo en polvo (Henningson C-100-1B-AR n.º 730)	9,04
Sabor a pollo (Mastertaste n.º F42X32)	5,78
Polvo de cebolla (Elite Spice n.º 516)	4,20
Azúcar, granulado (C & H)	2,57
Grasa de pollo en polvo (Henningson n.º 732)	2,52
Tumeric (McCormick)	1,05
Pimienta blanca (Pacific Natural Spices)	0,63
Polvo de apio (Food Source, Inc. N.º 60)	0,53
Ácido cítrico (ADM)	0,32
TOTAL	100,00 %

ES 2 640 453 T3

Tabla 37-1b. Preparación de sopa de fideos ramen (como se prepara con fideos)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula A	8,99	1,61
Fideos ramen (minorista):	77,36	13,82
Agua	473,20	84,57
TOTAL	559,55 g	100,00 %

Tabla 37-1c. Preparación de sopa de fideos ramen (según evaluó el panel de degustación)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula A	17,98	1,86
Agua	946,40	98,14
TOTAL	964,38 g	100,00 %

5

Tabla 37-2a. Condimentos para sopa de fideo ramen, reducción de 66 % de MSG Fórmula B

Ingrediente	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	35,07
Glutamato monosódico (Ajinomoto)	5,71
Proteína vegetal hidrolizada (Basic Food Flavors n.º C-303)	5,85
Extracto de levadura autolisado (n.º 945)	0,88
Ajitide I + G (Ajinomoto)	0,29
Polvo de salsa de soja (Nikken n.º 5310)	12,28
Polvo de ajo (American Food Flavors, Inc n.º GA45)	10,29
Pollo en polvo (Henningson C-100-1B-AR n.º 730)	10,05
Sabor a pollo (Mastertaste n.º F42X32)	6,43
Polvo de cebolla (Elite Spice n.º 516)	4,68
Azúcar, granulado (C & H)	2,86
Grasa de pollo en polvo (Henningson n.º 732)	2,81
Tumeric (McCormick)	1,17

ES 2 640 453 T3

Ingrediente	% en fórmula (p/p)
Pimienta blanca (Pacific Natural Spices)	0,70
Polvo de apio (Food Source, Inc. N.º 60)	0,58
Ácido cítrico (ADM)	0,35
TOTAL	100 %

Tabla 37-2b. Preparación de sopa de fideos ramen (como se prepara con fideos)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula B	8,09	1,45
Fideos ramen (minorista):	77,36	13,85
Agua	473,20	84,70
TOTAL	558,65 g	100 %

Tabla 37-2c. Preparación de sopa de fideos ramen (según evaluó el panel de degustación)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula B	16,18	1,68
Agua	946,40	98,32
TOTAL	964,38 g	100 %

5

Tabla 37-3a. Condimentos para sopa de fideo ramen, reducción de 66 % de MSG con potenciadores de sabor sabroso-Fórmula C

Ingrediente	% en fórmula (p/p)
Sal (sal de Morton)	33,39
Concentrado de sabor son 0,1 % de Compuesto 24 (8,5 ppm)	0,85
Concentrado de sabor son 0,1 % de Compuesto 1 (39,5 ppm)	3,96
Glutamato monosódico (Ajinomoto)	5,44
Proteína vegetal hidrolizada (Basic Food Flavors n.º C-303)	5,56
Extracto de levadura autolisado (n.º 945)	0,83
Ajitide I + G (Ajinomoto)	0,28

ES 2 640 453 T3

Ingrediente	% en fórmula (p/p)
Polvo de salsa de soja (Nikken n.º 5310)	11,69
Polvo de ajo (American Food Flavors, Inc n.º GA45)	9,79
Pollo en polvo (Henningson C-100-1B-AR n.º 730)	9,57
Sabor a pollo (Mastertaste n.º F42X32)	6,12
Polvo de cebolla (Elite Spice n.º 516)	4,45
Azúcar, granulado (C & H)	2,73
Grasa de pollo en polvo (Henningson n.º 732)	2,67
Tumeric (McCormick)	1,11
Pimienta blanca (Pacific Natural Spices)	0,67
Polvo de apio (Food Source, Inc. N.º 60)	0,56
Ácido cítrico (ADM)	0,33
TOTAL	100 %

Tabla 37-3b. Preparación de sopa de fideos ramen (como se prepara con fideos)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula C	8,49	1,52
Fideos ramen (minorista):	77,36	13,84
Agua	473,20	84,64
TOTAL	559,05 g	100 %

Tabla 37-3c. *Preparación de sopa de fideos ramen (según evaluó el panel de degustación sensorial)

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Condimentos para sopa de fideo ramen-Fórmula B	16,98	1,76
Agua	946,40	98,24
TOTAL	968,38 g	100 %

*La Fórmula 37-3a contenía una combinación de los compuestos 24 y 1 en una relación de 1:4,5 en la sopa ramen terminada que tenía un nivel de concentración final de 0,15 ppm de compuesto 24 y 0,70 ppm de compuesto 1 en la sopa ramen terminada.

Procedimientos de evaluación sensorial:

5 Se capacitó a ocho degustadores capacitados para identificar las intensidades relativas de los siguientes atributos de gusto: salado, sabroso/de carne, umami, caldosidad, amargo, persistente y sabores extraños en pruebas de comparación en pares. Las pruebas de comparación en pares intentan de determinar si existe una diferencia sensorial perceptibles entre dos muestras aleatorizadas con codificación de enmascaramiento. Cada muestra contenía 59 mL (2 onzas) de sopa ramen, servida a 60 °C (120°F) y cada panelista llevó a cabo un total de cinco pruebas de comparación en pares.

10 Evaluación n.º 1: La capacidad para distinguir los sabores sabrosos de formulaciones testigo con alto y bajo contenido de MSG

El objetivo fue determinar si los panelistas podrían diferenciar el sabor sabroso entre el testigo con alto contenido de MSG (MSG completo, Fórmula A) y el testigo con reducción del 66 % de MSG (Fórmula B);

Resultados:

15 Ocho panelistas evaluaron el caldo ramen con 100 % de MSG con respecto al caldo ramen con 33 % de MSG en pruebas de comparación en pares, cinco veces. Los resultados mostraron que 25 evaluaciones clasificaron el caldo de ramen con 100 % de MSG como más sabroso que el caldo de ramen con 33 % de MSG mientras que 15 pruebas clasificaron el caldo de ramen con 33 % de MSG como el más sabroso. Véase Tabla 37-4 para los resultados.

Tabla 37-4.: Caldo de ramen con 100 % de MSG con respecto a caldo de ramen con 33 % de MSG. n = 40 (8 Panelistas x 5 reps.).

Muestras	Totales
Seleccionó la sopa de ramen con 100 % de MSG	25
Seleccionó la sopa de ramen con 33 % de MSG	15
Total	40
Confianza	0,923
Seleccionó la sopa de ramen con 100 % de MSG (valor p)	0,077
<i>Conclusión:</i> Los panelistas podrían diferencia entre la sopa de ramen con 100 % de MSG con respecto a la sopa de ramen con reducción del 66 % de MSG; e identificaron de forma correcta la muestra con 100 % de MSG como más sabrosa significativamente que el caldo de ramen con 33 % de MSG. (p<0,1).	

20 Evaluación n.º 2 – Comparación de la sopa de fideos ramen con alto contenido de MSG y una sopa reformulada que comprende los Compuestos 1 y 24 y una reducción de 66 % de MSG.

25 El objetivo fue determinar si los panelistas podrían diferenciar el sabor sabroso entre la sopa de fideos con alto contenido de MSG (MSG completo, Fórmula A) y la sopa de fideos reformulada que comprende reducción del 66 % de MSG y compuesto 1 a 0,7 ppm y compuesto 2 a 0,15 ppm.

Resultados:

30 Ocho panelistas evaluaron la sopa ramen con 100 % de MSG con respecto al caldo ramen con 33 % de MSG más 0,15 ppm de Compuesto 24 y 0,7 ppm de Compuesto 1 en pruebas de comparación en pares que se repitieron cinco veces para obtener un N=40. Los resultados mostraron que 20 evaluaciones clasificaron la sopa de ramen con 100 % de MSG como más sabroso y 20 evaluaciones clasificaron la sopa ramen con 33 % de MSG + 0,15 ppm de Compuesto 24 y 0,70 ppm de Compuesto 24 como la más sabrosa. Véase Tabla 37-5 para los resultados.

Tabla 37-5: Sopa de ramen con 100 % de MSG con respecto a sopa ramen con 33 % de MSG + 0,15 ppm de Compuesto 24 y 0,7 ppm de Compuesto 1. N = 40 (8 Panelistas x 5 reps.).

Muestras	Totales
Seleccionó la sopa de ramen con 100 % de MSG	20
Seleccionó el caldo de ramen con 33 % de MSG + 0,15 ppm de Compuesto 24 y 0,7 ppm de Compuesto 1	20
Total	40
Confianza	<0,125
Seleccionó la sopa de ramen con 100 % de MSG (valor p)	>0,875

Conclusión:

5 Los panelistas no fueron capaces de percibir una diferencia significativa en la intensidad del sabor sabroso entre la sopa de fideos ramen con 100 % de MSG y la sopa de fideos ramen con 33 % de MSG + 0,15 ppm de Compuesto 24 y 0,7 ppm de Compuesto 1 ($p < 0,1$). Por lo tanto, el MSG se redujo significativamente y se reemplazó con el potenciador de Senomyx S336 y S807 sin ningún cambio en la intensidad del sabor sabroso.

10 Al menos algunos de los sujetos informaron percepciones de gusto adicionales que incluyeron percepción de la sal aumentada en la muestra que utilizaba los compuestos 1 y 24, y que los efectos de persistencia de umami prolongados mejoraban el equilibrio del sabor y aumentan los sabores especiados, de hierbas y picantes en la muestra que utilizaba los compuestos 1 y 24. Por consiguiente, el uso de mezclas de compuestos puede permitir la reducción de MSG y otros potenciadores del sabor sabroso tales como IMP, GMP, etc., lo cual puede resultar en una reducción del costo.

15 Ejemplo 38

Reemplazo de MSG en patatas fritas saborizadas con salsa barbacoa cajún

Resumen:

20 Se prepararon cuatro muestras de patatas fritas saborizadas con cajún y se compararon a través de degustaciones humanas. Una muestra de patatas fritas testigo no tenía MSG, otra muestra de patatas fritas testigo tenía 0,6 % de MSG agregado, una muestra de patatas fritas tenía 3 ppm de compuesto amida del Ejemplo 1 agregado en forma de una composición concentrada de sabor y una muestra de patatas fritas tenía 3 ppm de compuesto oxalamida del Ejemplo 24 agregado en forma de una composición concentrada de sabor. En degustaciones de grupos elegidos de humanos, nueve de once panelistas informaron que las muestras de patatas fritas que comprendían los compuestos de los Ejemplos 1 y 24 tenían una intensidad aumentada de las especies de cajún y sabores de pimienta. Algunos panelistas informaron que las muestras de patatas fritas que comprendían los compuestos de los Ejemplos 1 y 24 tenían un sabor sabroso aumentado.

Preparaciones de las muestras:

30 Se prepararon dos composiciones concentradas de sabor sabroso sólidas mediante procedimientos de secado por pulverización equivalentes a los descritos en el Ejemplo 35. Una muestra de concentrado de sabor sabroso que comprendía 0,01 % (p/p) del compuesto del Ejemplo 1 se preparó a través del compuesto del Ejemplo 1, triglicéridos de cadena media Neobee M-5, almidón alimentario modificado N-Lok 1930 y maltodextrina. Otra muestra de concentrado de sabor sabroso que comprendía 0,01 % (p/p) del compuesto del Ejemplo 24 se preparó de forma similar a través del compuesto del Ejemplo 24, triglicéridos de cadena media Neobee M-5, almidón alimentario modificado N-Lok 1930 y maltodextrina.

35 Se preparó una mezcla de condimentos seca básica para proporcionar el sabor cajún para las patatas fritas al combinar en seco los ingredientes en la Tabla 38-1 utilizando una mezcladora KitchenAide durante 5 minutos a 40-80 rpm utilizando un accesorio de batidor de alambre.

Tabla 38-1. Mezcla de condimentos seca Fórmula A

ES 2 640 453 T3

Ingredientes	Gramos	% en fórmula (p/p)
Maltodextrina DE 18 (Grain Processing Co.)	29,33	29,33
Sal - Harina (Morton)	13,10	13,10
Polvo de miel-50 % de miel (Mastertaste)	27,37	27,37
Polvo de cebolla (American Food Ingredients)	7,16	7,16
Polvo de ajo (American Food Ingredients)	6,55	6,55
Pimentón (McCormick)	2,18	2,18
Pimienta roja (McCormick)	1,09	1,09
Pimienta roja de cayena molida (McCormick)	0,71	0,71
Pimienta blanca (McCormick)	0,22	0,22
Polvo de lima (Mastertaste)	4,58	4,58
Polvo de chile ancho (McCormick)	0,95	0,95
Aceite de colza pulverizado	0,87	0,87
Polvo de tomate (McCormick)	5,62	5,62
Nuez americana Chardex MS (Red Arrow)	0,27	0,27
TOTAL	100,00	100,00

Preparación general de las muestras de patatas fritas condimentadas:

- 5 Se rompieron manualmente patatas fritas sin sal Kettle® en piezas razonablemente uniformes de ½" x ½" y se colocaron en una bolsa para alimentos sin ventilación de polietileno de 26,7 cm x 27,9 cm. A continuación, se calentaron las patatas fritas en una microondas Amana Commercial de 1200 watt durante 20 segundos para liberar los aceites y para que los condimentos se adhirieran a las patatas fritas. Se pulverizó aceite de colza sobre las patatas fritas y luego los diversos ingredientes para condimentar (la mezcla de condimentos seca descrita anteriormente, premezcla con cualquier MSG agregado o las composiciones concentradas de sabor) se espolvorearon dentro de la bolsa. A continuación, se agitó la bolsa manualmente durante 1 minuto hasta que todas las patatas fritas estuvieron recubiertas uniformemente con la mezcla de condimentos (Tabla 2). Se dejó que las patatas fritas se enfriaran hasta temperatura ambiente (20 °C/68 °F) antes de la degustación.
- 10

Tabla 38-2. Patatas fritas con salsa barbacoa cajún sin MSG ni composiciones concentradas de sabor sabroso

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Patatas fritas Kettle® - Sin sal	84,36	84,36
Mezcla de condimentos A	7,36	7,36
MSG (Ajinomoto n.º 310704)	0,18	0,18
Aceite de colza pulverizado	8,10	8,10

ES 2 640 453 T3

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
TOTAL	100,00	100,00

Tabla 38-3. Patatas fritas con salsa barbacoa cajún con 0,6 % de MSG

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Patatas fritas Kettle® - Sin sal	83,67	83,67
Mezcla de condimentos A	7,63	7,63
MSG (Ajinomoto n.º 310704)	0,60	0,60
Aceite de colza pulverizado	8,10	8,10
TOTAL	100,00	100,00

Tabla 38-4. Patatas fritas con salsa barbacoa cajún con 3 ppm de Compuesto 1

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Patatas fritas Kettle® - Sin sal	81,09	81,09
Mezcla de condimentos A	7,63	7,63
Sal – Harina (Morton)	0,18	0,18
Aceite de colza pulverizado	8,10	8,10
Composición concentrada de sabor que contiene 0,01 % de Compuesto 1	3,00	3,00
TOTAL	100,00	100,00

5

Tabla 38-5. Patatas fritas con salsa barbacoa cajún con 3 ppm de Compuesto 24

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Patatas fritas Kettle® - Sin sal	81,09	81,09
Mezcla de condimentos A	7,63	7,63
Sal - Harina (Morton)	0,18	0,18
Aceite de colza pulverizado	8,10	8,10
Composición concentrada de sabor que contiene 0,01 % de Compuesto 24	3,00	3,00
TOTAL	100,00	100,00

Procedimientos de evaluación sensorial:

ES 2 640 453 T3

Se capacitó a once degustadores capacitados para identificar las intensidades relativas de los siguientes atributos de gusto: dulce, salado, sabroso/de carne, umami, caldosidad, amargo, persistente y sabores extraños. Dos panelistas evaluaron los cuatro tipos de muestras de patatas fritas con salsa barbacoa cajún en un procedimiento de degustación en grupo elegido y se les instruyó que escribieran comentarios sobre diversos atributos: dulce, barbacoa, especias cajún, pimienta, cebolla, sal, patata, umami, gustos extraños, otros, y gusto o disgusto. Y se les instruyó que evaluaran las diferencias en el gusto umami y la posible potenciación de los sabores y el gusto.

Resultados:

En general, 9/11 de panelistas informaron que las muestras que contenían los Compuestos 1 y 24 tenían una intensidad mayor de las especias de cajún y sabores de pimienta.

10 Ejemplo 39

Reemplazo de MSG en salsa para pizza

Resumen:

15 Se preparó una composición concentrada de sabor soluble en agua que comprendía el compuesto del Ejemplo 1 y luego se utilizó para reemplazar el MSG en salsa para pizza y se comparó a través de degustaciones humanas con una salsa para pizza que tenía una carga completa de MSG. La mayoría de los degustadores no podrían distinguir entre las salsas.

Composición concentrada de sabor soluble en agua que contiene Compuesto 1:

Para la formulación eficaz en salsa para pizza, se desarrolló una formulación concentrada de sabor sabroso soluble en agua que comprendía 0,1 % de Compuesto 1 mediante disolución en propilenglicol.

20 Se pesaron 18221,7600 g de propilenglicol (suministrados por Gold Coast, Inc.) en un cilindro de acero inoxidable de 2000ml, se agregaron lentamente 18.2400 gramos de Compuesto 1 a 700,00g de propilenglicol utilizando un molino Silverson (modelo: L4RT) que tenía un tamiz de corte alto con orificios cuadrados y se fijó a 2000 rpm, hasta que todo el S807 seco (Compuesto 1) se agregó al propilenglicol, las rpm del molino se aumentaron hasta 5.000-6.000 rpm durante 8-10 minutos. Los restantes 17.521,76g de propilenglicol se colocaron en una caldera de vapor encamisada de 37 L (10 galones) equipada con una mezcladora Lightnin que utilizaba un propulsor de tres palas y se calentaba hasta 50 °C (120 °F), a continuación, la disolución molida se agregó lentamente al propilenglicol calentado y agitado en la caldera. Llevó 30 minutos de calentamiento y mezcla para solubilizar de forma completa el Compuesto 1, luego, se dejó que la disolución se enfriase hasta 26 °C (80 °F), después se utilizó un cargador Unispense para cargar contenedores de vidrio esterilizados de 60 mL (2 oz.) con 62 gramos de sabor sabroso líquido para almacenamiento. La actividad del agua de la disolución fue de 0,953 a 24,7 °C, el índice de refracción fue de 1,4328, y la concentración final de este sabor sabroso fue de 0,10 % de Compuesto 1. En análisis a través de HPLC exhibió una recuperación promedio de Compuesto 1 que fue el 94 % del teórico.

Procedimientos de preparación de salsa para pizza:

35 Se prepararon dos muestras de salsa para pizza, una que comprendía 0,4 % de MSG y una que no contenía MSG, pero comprendía 1,1 ppm de Compuesto 1, utilizando los ingredientes indicados en las Tablas 39-1 y 39-2 más adelante, utilizando el siguiente procedimiento.

40 La sal, el ácido cítrico, el azúcar, las especias y hierbas, incluido el MSG, se precombinaron como sólidos a 80-100 rpms en una cubeta de 5,6 L (6 cuartos) utilizando una mezcladora KitchenAide durante 5 minutos utilizando un accesorio de batidor. Se colocó agua en una caldera limpia y se agitó con una mezcladora Lightnin a 120 – 200 rpms para crear un vórtice. La forma de sabor sabroso del Compuesto 1, 0,10 %, se agregó lentamente al agua y se mezcló durante cinco minutos. El vinagre y la mezcla de especias sólidas se agregó lentamente con la mezcladora todavía batiendo a 80 – 100 rpms hasta que los condimentos secos se disolvieron, aproximadamente en 5 minutos. Se agregó la pasta de tomate y la suspensión se mezcló otros 10. La salsa de pizza resultante se transfirió a un recipiente de 5,6 L (seis cuartos) de acero inoxidable sobre un quemador de gas y se calentó hasta temperatura de pasteurización (79 – 87 °C (175 – 190 °F)) y se mantuvo durante un mínimo de dos minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente (21+/- 1 °C (70+/- 2°F)).

Tabla 39-1. Salsa de pizza testigo, con Glutamato Monosódico

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Agua	252,75	50,55

ES 2 640 453 T3

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Pasta de tomate (minorista Ralphs 5TP1Q)	220,80	44,16
Sal (sal de Morton)	9,00	1,80
Azúcar (C&H n.º 801461)	7,95	1,59
Vinagre destilado 50 granos (Heinz HF6A06UW)	3,75	0,75
Glutamato monosódico (Ajinomoto 310704)	2,00	0,40
Pimienta negra malla 28 (Pacific Spice SA n.º 01406)	1,05	0,21
Polvo de cebolla (Pacific Spice SA n.º C1406)	0,70	0,14
Polvo de ajo (American Ingredients GA45)	0,70	0,14
Ácido cítrico (ADM S501132)	0,70	0,14
Orégano molido (McCormick 523561)	0,45	0,09
Albahaca (McCormick 526961)	0,15	0,03
TOTAL	500	100
Análisis		
pH	3,92	
% de AT (Acidez total como ácido acético)	0,72	
grado Brix	16,72	

Tabla 39-2. Salsa de pizza con 1,10 PPM de Compuesto 1, sin MSG

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Agua	253,58	50,72
Pasta de tomate (minorista Ralphs 5TP1Q)	220,80	44,16
Sal (sal de Morton)	9,625	1,93
Azúcar (C&H n.º 801461)	7,95	1,59
Vinagre destilado 50 granos (Heinz)	3,75	0,75
Pimienta negra malla 28 (Pacific Spice SA n.º 01406)	1,05	0,21
Polvo de cebolla (Pacific Spice SA n.º C1406)	0,70	0,14

ES 2 640 453 T3

Ingrediente	Gramos	% en fórmula (p/p)
Polvo de ajo (American Ingredients BA45)	0,70	0,14
Ácido cítrico (ADM S501132)	0,70	0,14
Concentrado comprende (0,10 % de Compuesto 1)	0,55	0,11
Orégano molido (McCormick 523561)	0,45	0,06
Albahaca (McCormick 526961)	0,15	0,03
TOTAL	500	100
Análisis		
pH	3,75	
% de AT	0,80	
grado Brix	16,10	

Evaluación sensorial:

5 Se capacitó a diez degustadores capacitados para identificar las intensidades relativas de los siguientes atributos de gusto: salado, sabroso/de carne, umami, caldosidad, amargo, persistente y sabores extraños. Una prueba de diferencia triangular determina si hay una diferencia sensorial entre dos productos. Se presentaron tres muestras enmascaradas, codificadas y aleatorizadas al panelista. Dos muestras son iguales y una es diferente. Para responder a la prueba de forma correcta, el panelista debe degustar las tres muestras y elegir de forma correcta la muestra que cree que es diferente de las otras dos.

10 Las muestras se codificaron con enmascaramiento y se presentaron en orden aleatorio. Cada uno de los panelistas llevó a cabo un total de dos pruebas triangulares con 3 muestras por prueba

a. Prueba 1: 2 muestras con 1,1 ppm de Compuesto 1; una muestra con MSG.

b. Prueba 2: 2 muestras con MSG; una muestra con 1,1 ppm de Compuesto 1.

Tabla 39-3. Resultados de prueba triangular, n = 20 (10 Panelistas x 2 reps.)

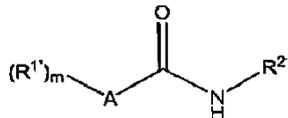
Muestras	Prueba 1	Prueba 2	Totales
N.º de incorrectos	7	4	11
N.º de correctos	3	6	9
Total	10	10	20
Significancia	0,701	0,077	0,191
(valor p)			

15 En la prueba n.º 1 solo tres de los diez panelistas identificaron de forma correcta la muestra diferente (es decir, la muestra que comprendía MSG). En la prueba n.º 2, seis de los diez panelistas identificaron de forma correcta la muestra diferente (es decir, la muestra que comprendía el Compuesto 1). De un total de veinte pruebas, nueve pruebas identificaron de forma correcta la muestra diferente.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sólida que comprende:

a) proporcionar uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



5 en la que

i) A es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

ii) m es 0, 1, 2, 3 o 4,

10 iii) cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, CN, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄, y

iv) R² tiene 3 a 15 átomos de carbono y es un alquilo ramificado, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, NH₂, SH, halógeno y un radical orgánico de C₁-C₄,

o una o más sales comestiblemente aceptables de estos, y

15 b) disolver el uno o más compuestos amida o sales comestiblemente aceptables de estos en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante;

c) poner en contacto la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia; y

20 d) retirar o permitir la pérdida de líquidos de la composición intermedia a efectos de formar una composición concentrada saborizante sólida.

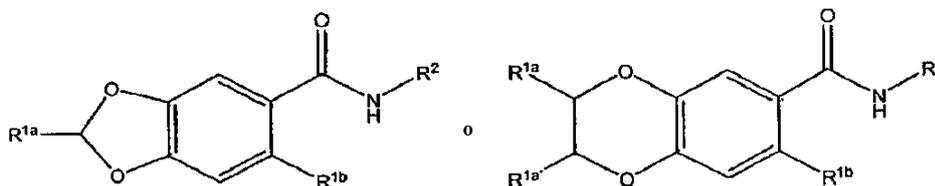
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde A es un anillo fenilo.

3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los grupos sustituyentes R² se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, COOCH₃, SCH₃, SEt, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

25 4. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R² es un radical alquilo ramificado.

5. Un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sólida que comprende:

a) proporcionar uno o más compuestos amida que tienen la fórmula



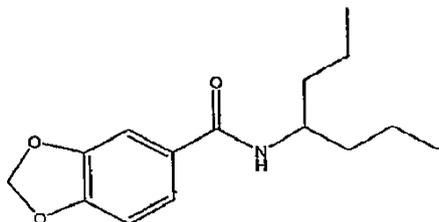
30 en la que R¹ᵃ, R¹ᵃ' y R¹ᵇ son independientemente hidrógeno o un alquilo de C₁-C₄, o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;

b) disolver el uno o más compuestos amida o sales comestiblemente aceptables de estos en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante;

c) poner en contacto la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia; y

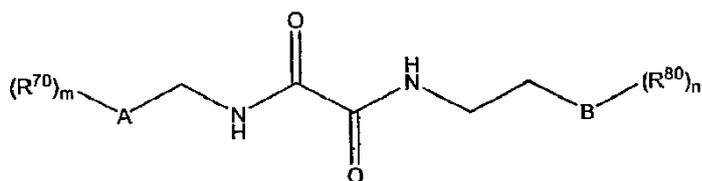
35 d) retirar o permitir la pérdida de líquidos de la composición intermedia a efectos de formar una composición concentrada saborizante sólida.

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que R^{1a} , $R^{1a'}$ y R^{1b} son hidrógeno.
7. El proceso de la reivindicación 5, en el que R^2 es un alquilo ramificado que tiene 3 a 10 átomos de carbono.
8. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto amida tiene la fórmula



- 5 9. El proceso de las reivindicaciones 1-8, en el que uno o más compuestos amida están presentes en la composición concentrada saborizante sólida en una cantidad de 100 a 100.000 ppm.
10. El proceso de la reivindicación 1, en el que la composición concentrada saborizante sólida comprende al menos un componente adicional seleccionado de glutamato monosódico, monofosfato de inosina, monofosfato de guanosina, extractos de levadura autolisados, proteínas vegetales hidrolizadas o una mezcla de estos.
- 10 11. El proceso de la reivindicación 1, en el que la composición concentrada saborizante sólida comprende glutamato monosódico.
12. El proceso de la reivindicación 1, en el que el uno o más líquidos comestiblemente aceptables comprenden (1) agua; o (2) etanol, propilenglicol, glicerina, triacetina o una mezcla de estos; o (3) uno o más aceites consumibles o uno o más triésteres de glicérido comestiblemente aceptables; o (4) uno o más de alcohol bencílico, triacetina, citrato de trietilo o benzoato de bencilo.
- 15 13. El proceso de la reivindicación 1, en el que el uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables comprenden (1) un polisacárido consumible; o (2) una harina o extracto vegetal; o (3) uno o más de gelatina tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, goma arábica, alfa-lactalbúmina, beta-lactoglobulina, ovalbúmina, polisorbitol, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, leche en polvo, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal o gelatina no Halal; o (4) una maltodextrina; o (5) un almidón modificado; o (6) goma arábica.
- 20 14. Un proceso para preparar una composición concentrada saborizante sólida que comprende:

a) proporcionar uno o más compuestos oxalamida que tienen la fórmula



- 25 en la que
- i) A y B son independientemente un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo que comprende 5 a 12 átomos de anillo,
- ii) m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4-8,
- 30 iii) R^{70} y R^{80} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, OH, SR^9 , halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^9 , COR^9 , $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alqueniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y alqueniilo de C_1-C_6 , o dos de R^{70} juntos forman un anillo metilenodioxi, o una o más sales comestiblemente aceptables de estos;
- 35 b) disolver el uno o más compuestos oxalamida o sales comestiblemente aceptables de estos en uno o más líquidos comestiblemente aceptables para formar una disolución saborizante;
- c) poner en contacto la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos, para formar una composición intermedia; y

d) retirar o permitir la evaporación de líquidos de la composición intermedia a efectos de formar una composición concentrada saborizante sólida.

15. El proceso de la reivindicación 1 o 14, en el que la etapa de retirar o permitir la evaporación de líquidos es una etapa de secado.

5 16. El proceso de la reivindicación 15, en el que la etapa de secado comprende secado por pulverización, evaporación o calentamiento.

17. El proceso de la reivindicación 1 o 14, en el que la etapa de contacto comprende homogeneizar la disolución saborizante con uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables o una disolución, dispersión o emulsión de estos.

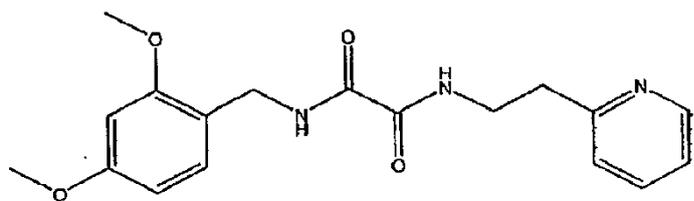
10 18. El proceso de la reivindicación 14, en el que A comprende un anillo fenilo.

19. El proceso de la reivindicación 14, en el que B comprende un anillo piridilo opcionalmente sustituido.

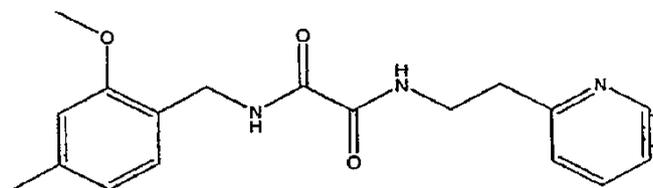
20. El proceso de la reivindicación 14, en el que A es un anillo fenilo y B es un anillo piridilo.

15 21. El proceso de la reivindicación 14, en el que R⁷⁰ y R⁸⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

22. El proceso de la reivindicación 14, en el que uno o más de los compuestos oxalamida incluyen un compuesto que tiene la fórmula

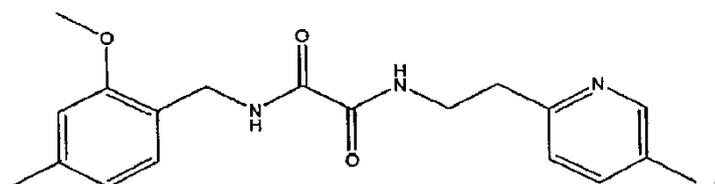


o



20

o



23. El proceso de la reivindicación 14, en el que uno o más compuestos oxalamida están presentes en la composición concentrada saborizante sólida en una cantidad de 100 a 100.000 ppm.

25 24. El proceso de la reivindicación 14, en el que la composición concentrada saborizante sólida comprende como al menos un componente de esta, glutamato monosódico, monofosfato de inosina, monofosfato de guanosina, extractos de levadura autolisados, proteínas vegetales hidrolizadas o una mezcla de estos.

25. El proceso de la reivindicación 14, en el que la composición concentrada saborizante sólida comprende glutamato monosódico.

30 26. El proceso de la reivindicación 14, en el que el uno o más líquidos comestiblemente aceptables comprenden (1) agua; o (2) etanol, propilenglicol, glicerina o una mezcla de estos; o (3) uno o más aceites consumibles o uno o más

triésteres de glicérido comestiblemente aceptables; o (4) uno o más de alcohol bencílico, triacetina, citrato de trietilo o benzoato de bencilo.

- 5 27. El proceso de la reivindicación 14, en el que el uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables comprenden (1) una harina o extracto vegetal; o (2) un polisacárido consumible; o (3) uno o más de gelatina tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, goma arábiga, alfa-lactalbúmina, beta-lactoglobulina, ovalbúmina, polisorbitol, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, leche en polvo, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal o gelatina no Halal; o (4) una maltodextrina; o (5) un almidón modificado.
- 10 28. El proceso de la reivindicación 14, en el que el uno o más vehículos sólidos comestiblemente aceptables están presentes en la composición concentrada saborizante sólida en una cantidad de 75 % a 90 % en peso de la composición total.