

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 973**

51 Int. Cl.:

A23L 27/20 (2006.01)
A23L 27/26 (2006.01)
A23L 2/56 (2006.01)
A23L 23/00 (2006.01)
A23L 2/02 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2006** **PCT/US2006/003956**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2006** **WO06084186**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2006** **E 06720273 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 1850681**

54 Título: **Compuestos que comprenden restos de heteroarilo unidos y su uso como nuevos modificadores del sabor umami, saborizantes y potenciadores del sabor para composiciones comestibles**

30 Prioridad:

04.02.2005 US 650029 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2020

73 Titular/es:

FIRMENICH INCORPORATED (100.0%)
250 Plainsboro Road
Plainsboro, NJ 08536, US

72 Inventor/es:

TACHDJIAN, CATHERINE;
WALLACE, DAVID y
LEBL-RINNOVA, MARKETA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 776 973 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

Compuestos que comprenden restos de heteroarilo unidos y su uso como nuevos modificadores del sabor umami, saborizantes y potenciadores del sabor para composiciones comestibles

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al descubrimiento de sabor o modificadores de sabor, tales como saborizantes o agentes aromatizantes y sabor o potenciadores de sabor, más particularmente, modificadores de sabor sabroso ("umami"), agentes aromatizantes sabrosos y potenciadores de sabor sabroso, para alimentos, bebidas, y otras composiciones comestibles.

Antecedentes de la invención

- 10 Durante siglos, se han agregado diversas composiciones y/o compuestos naturales y no naturales a los alimentos, bebidas y/o composiciones comestibles (alimentos) para mejorar su sabor. Aunque se sabe desde hace mucho tiempo que solo hay unos pocos tipos básicos de "sabores" (dulce, agrio, amargo, salado y "umami"/sabroso), las bases biológicas y bioquímicas de la percepción del gusto se conocían poco, y la mayoría de los agentes de sabor que se mejoraban o modificaban se han descubierto en gran medida mediante procedimientos simples y por error.

- 15 Por ejemplo, uno de los cinco sabores básicos que se conocen es el sabor "sabroso" o "umami" del glutamato monosódico ("MSG"), que ahora se agrega comúnmente a muchas composiciones de alimentos y bebidas para mejorar de manera deseable su sabor "sabroso". Se sabe que el MSG produce reacciones adversas en algunas personas, pero se ha avanzado muy poco en la identificación de sustitutos artificiales para el MSG. Se sabe que unos pocos materiales naturales pueden aumentar o mejorar la efectividad del MSG como agente saborizante sabroso, de modo que se necesita menos MSG para una aplicación de saborizante dada. Por ejemplo, se sabe que los compuestos de nucleótidos naturales inosina monofosfato (IMP) o guanosina monofosfato (GMP) tienen un efecto sinérgico y/o multiplicador en el sabor salado de MSG. Sin embargo, IMP y GMP son difíciles y costosos de sintetizar o aislar y purificar de fuentes naturales, y por lo tanto tienen una aplicación práctica limitada para muchas necesidades comerciales en composiciones alimenticias. Los compuestos menos costosos que proporcionarían y/o reemplazarían el sabor de MSG en sí, o multiplicarían la efectividad de cualquier MSG que esté presente para reemplazar la necesidad de agregar aditivos IMP o GMP podría ser de muy alto valor, especialmente si los compuestos se pudieran usar en concentraciones extremadamente bajas, para minimizar los costos y los posibles riesgos para la salud.

- En los últimos años, se realizaron progresos sustanciales en biotecnología en general, y en una mejor comprensión de los fenómenos biológicos y bioquímicos subyacentes de la percepción del sabor. Por ejemplo, recientemente, se identificaron en mamíferos, las proteínas receptoras del sabor que participan en la percepción del sabor. En particular, se identificaron dos familias diferentes de receptores acoplados a proteínas G, los T2R y T1R, que se cree están involucrados en la percepción del sabor. (Véase, por ejemplo, Nelson, y otros, *Cell* (2001) 106 (3):381–390; Adler, y otros, *Cell* (2000) 100 (6):693–702; Chandrashekar, y otros, *Cell* (2000) 100:703–711; Matsunami, y otros, *Número* (2000) 404:601–604; Li y otros., *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* (2002) 99:4.962–4.966; Montmayeur, y otros, *Nature Neuroscience* (2001) 4 (S):492–498; Patente de Estados Unidos 6.462.148; y publicaciones PCT WO 02/06254, WO 00/63166 técnica, WO 02/064631 y WO 03/001876 y publicación de patente de los Estados Unidos US 2003–0232407 A1).

- Mientras que la familia T2R incluye una familia de más de 25 genes que participan en la percepción del sabor amargo, los T1R solo incluyen tres miembros, T1R1, T1R2 y T1R3. (Véase Li y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* (2002) 99:4.962–4.966.) Recientemente se divulgó en el documento WO 02/064631 y/o el documento WO 03/001876 que ciertos miembros T1R, cuando se coexpresan en líneas celulares de mamífero adecuadas, se ensamblan para formar receptores funcionales del sabor. Particularmente se encontró que la coexpresión de T1R1 y T1R3 en una célula huésped adecuada resulta en un receptor de sabor sabroso funcional ("umami") T1R1/T1R3 que responde a estímulos de sabor sabroso, que incluye al glutamato monosódico. (Véase Li, y otros. (*Id.*). Las referencias que se citan anteriormente también divulgaron ensayos y/o pantallas de alto rendimiento que miden la actividad del receptor T1R1/T1R3 o T1R2/T1R3 mediante imágenes fluorométricas en presencia de los compuestos diana.

- El documento EP 0 413 162 se relaciona con los acetales cíclicos que se propone que sean útiles como saborizantes y aromatizantes de liberación retardada, por ejemplo, en productos de tabaco o en alimentos aptos para microondas. Se divulgan compuestos que se caracterizan por tener un núcleo de glucopiranosido con un acetal fusionado y que lleva dos grupos arilo.

- El documento WO 2004/026840 A1 se relaciona con los derivados de tetrahidropirimidina–2–ona y su uso como saborizantes que proporcionan una sensación refrescante. Se divulgan compuestos que tienen un núcleo de tetrahidropirimidina que puede transportar dos grupos heterocíclicos. Además, se divulgan compuestos tricíclicos en los que los grupos arilo están unidos al grupo tetrahidropirimidina.

- 55 El documento WO 01/35768 se relaciona con un potenciador de la frescura del sabor que es un aducto de cisteína que puede transportar hasta cuatro grupos arilo o heterocíclicos. Los ejemplos de grupos heterocíclicos comprenden

triazol, piridina, pirazina y pirimidina. En los compuestos divulgados, el grupo $-S-CH_2$ conecta un aminoácido con el grupo propoxi que puede transportar hasta cuatro grupos arilo y heterocíclicos.

Muy recientemente, algunas solicitudes de patentes internacionales y de Estados Unidos se presentaron por algunos de los actuales solicitantes que divulgan el uso de ciertos compuestos de amida como umami y/o saborizantes dulces, y/o potenciadores sinérgicos del sabor "Umami" de MSG, y/o el sabor dulce de una variedad de edulcorantes naturales y artificiales. Véase, por ejemplo, solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No de serie 60/ 494,071 presentada el 6 de agosto de 2003, solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No de serie 60/552,064 presentada el 9 de marzo de 2004, solicitud de patente de servicios públicos de los Estados Unidos No de serie 10/ 913,303, presentada el 6 de agosto de 2004 y publicado como publicación de patente de los Estados Unidos US- 2005-0084506-A1 el 21 de abril de 2005; y Solicitud de Patente PCT No de Serie PCT/ US04/25419 presentada el 6 de agosto de 2004 y publicada como publicación PCT WO 2005/041684 el 12 de mayo de 2005 y publicación PCT WO 2005/015158 publicada el 17 de febrero de 2005.

Sin embargo, existe una continua necesidad de nuevos y mejorados compuestos para mejorar el sabor.

Empleamos los ensayos descritos anteriormente y/o los procedimientos de cribado de alto rendimiento para identificar a partir de un número muy grande de compuestos iniciales, muy pocos compuestos heteroarilo "ventajosos" unidos que modulan la actividad de los receptores de sabor "sabroso" T1R1/T1R3, y luego comenzar un procedimiento largo, complejo e iterativo de investigación, evaluación, revisión, y optimización estructural química, para llegar a la invención que se describe a continuación.

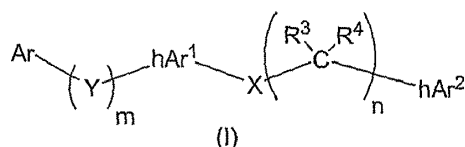
Sumario de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones. La invención se limita a los compuestos relacionados con la fórmula IA (o IB de los mismos) como se define en las reivindicaciones.

La invención tiene muchos aspectos, todos los cuales se relacionan con ciertos compuestos no naturales como se define en las reivindicaciones que comprenden restos de heteroarilo unidos y el uso de esos compuestos y sales comestibles aceptables y/o composiciones de los mismos como agentes saborizantes sabrosos para composiciones comestibles o uno o más de sus componentes precursores. En muchas realizaciones, la invención se refiere a procedimientos para modular el sabor sabroso de un producto comestible que comprende:

- a) proporcionar al menos un producto comestible, o uno o más precursores del mismo, y
- b) combinar el producto comestible o uno o más precursores del mismo con al menos una cantidad que modula el sabor sabroso de al menos un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal comestiblemente aceptable del mismo, para formar un producto comestible modificado.

Como referencia, un compuesto de la Fórmula (I) tiene la fórmula:

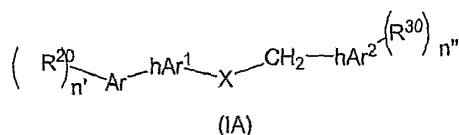


en la que

- i) Ar es un radical arilo o heteroarilo que tiene opcionalmente al menos un radical que se sustituye unido al mismo;
- ii) Y es O, S, S(O), SO₂, CR¹R² o NR⁵;
- iii) m es el entero cero o uno;
- iv) hAr¹ es un radical anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
- v) X es O, S, S(O), SO₂, CR⁸R⁹ o NR¹⁰;
- vi) n los enteros cero, uno, dos o tres;
- vii) hAr² es un radical anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

Las realizaciones adicionales de la invención se relacionan con los compuestos como se definen en las reivindicaciones que se proporcionan para productos comestibles modificados o composiciones que comprenden uno o más de los compuestos como se definen en las reivindicaciones o sales comestibles aceptables de los mismos, o los productos que se producen por procedimientos mencionados anteriormente, o debajo.

En algunas de tales realizaciones, la invención se refiere a subgéneros de los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (IA) y sus usos en procedimientos para modular el sabor sabroso de las composiciones comestibles. Los compuestos heteroarilo unidos tienen la estructura que se muestra en la Fórmula (IA) a continuación:



5 en la que

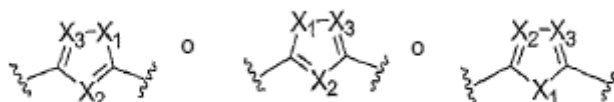
i) n' es el entero cero, uno, dos o tres, y cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

ii) n'' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

10 iii) X es NH, O, S, S(O), SO₂ o CH₂,

iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo o benzopirrolilo

v) hAr^1 tiene la estructura:



15 (1) X₁ es NH, O o S,

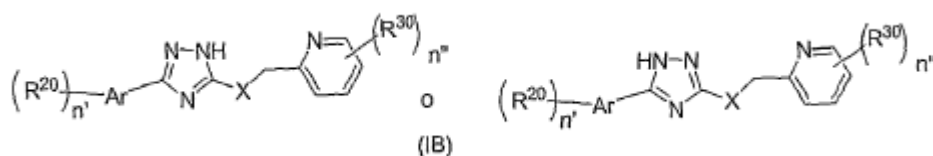
(2) X₂ es N o CR⁶ en el que R⁶ es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

(3) X₃ es N o CR⁶ en el que R⁶ es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄, y

vi) hAr^2 es un anillo de piridilo, pirazinilo o pirimidinilo;

o una sal comestiblemente aceptable del mismo.

20 Otro subgénero relacionado de los heteroarilos unidos de la Fórmula (I), útiles como agentes aromatizantes sabrosos, son los compuestos de triazol que tienen la estructura que se muestra en la Fórmula (IB) a continuación:



en la que

25 i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{20} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno y un radical C₁-C₄ seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO₂H, CHO, COR²¹, CO₂R²¹, NHR²¹, NR²¹R^{21'}, o radical SR²¹, en el que R²¹ es un alquilo,

ii) n'' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{30} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno y un radical C₁-C₄ seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO₂H, CHO, COR³², CO₂R³²NHR³², NR³²R^{32'}, o radical SR³², en el que R³² es un alquilo,

30 iii) X es NH, O, S, S(O), SO₂ o CH₂,

iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo o pirrolilo;

o una sal comestiblemente aceptable del mismo.

Los compuestos heteroarilo unidos de las Fórmulas (I), (IA), (IB) y los compuestos de especies que se incluyen en ellos se pueden unir y/o activar a las proteínas receptoras del sabor "sabroso" ("umami") T1R1/T1R3 *in vitro*, a concentraciones muy inesperadamente bajas del orden de micromolar o inferior. También se cree que los compuestos heteroarilo unidos interactúan de la misma manera o de manera similar con los receptores de sabor sabroso de

animales o seres humanos *in vivo*, como se confirmó por pruebas de sabor en seres humanos reales de compuestos que se seleccionan de la Fórmula (I) que se informan a continuación.

En consecuencia, muchos de los subgéneros y especies de los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) descritos más adelante en la presente memoria se pueden usar, a concentraciones inesperadamente bajas, como agentes aromatizantes sabrosos, o potenciadores sabrosos que sustituyen y/o mejoran sinérgicamente el sabor sabroso de MSG.

A continuación, se describirán las limitaciones opcionales adicionales sobre las características químicas y físicas de los compuestos heterocíclicos de la Fórmula (I) y sus radicales o grupos sustituyentes. Algunos de los compuestos heterocíclicos con estructuras que se incluyen en la Fórmula (I) se sintetizaron mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior, para diversos fines, pero hasta donde los inventores saben, no se reconoció previamente que tales compuestos heteroarilo unidos se puedan utilizar como agentes aromatizantes sabrosos o potenciadores del sabor sabroso. Además, muchos de los compuestos heterocíclicos de la Fórmula (I) divulgados en la presente memoria son compuestos novedosos que no se han sintetizado previamente en absoluto, y poseen la propiedad inesperada de ser agentes aromatizantes o potenciadores del sabor sabroso.

La invención también se refiere a productos comestibles modificados con sabor, tales como alimentos y bebidas, que se producen al poner en contacto los compuestos de la invención con productos comestibles o precursores de los mismos.

En muchas realizaciones, uno o más de los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) identificados, descritos y/o reivindicados en la presente memoria, o una sal comestiblemente aceptable de los mismos, se pueden usar en mezclas o en combinación con otros compuestos sabrosos conocidos tales como MSG, como potenciadores del sabor sabroso en alimentos comestibles y composiciones de bebidas para el consumo humano o animal, o sus precursores.

En muchas realizaciones, los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) y sus diversos subgéneros son agonistas del receptor T1R1/T1R3 y, en consecuencia, se cree que son capaces de inducir o mejorar la percepción del sabor sabroso en seres humanos. Muchos de los compuestos heterocíclicos de la Fórmula (I) y/o sus diversos subgéneros de compuestos heterocíclicos, cuando se usan junto con MSG o solos, aumentan o modulan una respuesta *in vitro* y una percepción del sabor sabroso en seres humanos a concentraciones sorprendentemente bajas.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a compuestos novedosos, agentes aromatizantes, potenciadores del sabor, compuestos modificadores del sabor y/o composiciones que contienen los compuestos de la Fórmula (IA), y sus diversos subgéneros y especies de compuestos.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a composiciones comestibles o medicinales adecuadas para consumo humano o animal, o precursores de las mismas, que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (IA) o una sal comestiblemente aceptable de las mismas.

La descripción anterior resume simplemente ciertos aspectos de la invención y no intenta, ni debe considerarse, como limitante de la invención en forma alguna.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de varias realizaciones de la invención y los Ejemplos que se incluyen en la misma y a los dibujos químicos y Tablas y a su previa y siguiente descripción. Antes de que se describan y divulguen los presentes compuestos, composiciones y/o procedimientos, se debe entender que, a menos que las reivindicaciones indiquen específicamente lo contrario, la invención no está limitada a alimentos específicos o procedimientos de preparación de alimentos, vehículos o formulaciones comestibles específicas, o a modos particulares de formular los compuestos de la invención en productos comestibles o composiciones destinadas a la administración oral, porque como un experto habitual en las técnicas relevantes es muy consciente, tales cosas pueden, por supuesto, variar. También se entenderá que la terminología que se usa en la presente memoria es con el sólo propósito de describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Definiciones

Un "vehículo o excipiente comestiblemente aceptable" es un medio y/o composición sólida o líquida que se usa para la preparación de una forma de dosificación dispersa que se desea del compuesto de la invención, para administrar el compuesto de la invención en una forma dispersa/diluida, de modo que la eficacia biológica del compuesto de la invención se maximiza. Los vehículos comercialmente aceptables incluyen muchos ingredientes alimenticios comunes, como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o vegetales, vinagre, escabeches, cerveza, vino, agua natural/emulsiones de grasa como leche o leche condensada, aceites comestibles y mantecas, ácidos grasos y sus ésteres alquílicos, oligómeros de propilenglicol de bajo peso molecular, ésteres de glicerilo de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de tales sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales como cloruro de sodio, harinas de trigo, solventes como etanol, sólidos comestibles diluyentes tales como polvos o harinas vegetales u otros vehículos

líquidos; ayudas de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; ligantes sólidos; lubricantes y similares.

Un "sabor" en la presente memoria se refiere a la percepción del sabor y/u olfato en un sujeto, que incluye dulce, ácido, salado, amargo, umami y otros. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

- 5 Un "agente saborizante" se refiere en la presente memoria a un compuesto o una sal biológicamente aceptable del mismo que induce un aroma o sabor en un animal o un ser humano.

Un "modificador de sabor" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal biológicamente aceptable del mismo que modula, incluyendo potenciar o aumentar e inducir, los sabores y/u olores de un agente saborizante natural o sintético en un animal o un ser humano.

- 10 Un "potenciador del sabor" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal biológicamente aceptable del mismo que potencia y/o multiplica los sabores u olores de un agente saborizante natural o sintético, o una composición comestible que comprende el potenciador del sabor.

"Sabor sabroso" en la presente memoria se refiere al sabor sabroso "umami" que se induce típicamente por MSG (glutamato monosódico) en un animal o un ser humano.

- 15 "Agente saborizante sabroso", "compuesto sabroso" o "compuesto activador del receptor sabroso" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal biológicamente aceptable del mismo que provoca un sabor sabroso que detecta un sujeto, por ejemplo, MSG (glutamato monosódico) o un compuesto que activa un receptor T1R1/T1R3 *in vitro*. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

- 20 Un "modificador de sabor sabroso" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal biológicamente aceptable del mismo que modula, incluyendo potenciar o aumentar, inducir y bloquear, el sabor sabroso de un agente saborizante sabroso natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG) en un animal o ser humano.

Un "potenciador del sabor sabroso" en la presente memoria se refiere a un compuesto o sal biológicamente aceptable del mismo que aumenta o potencia el sabor sabroso de un agente saborizante sabroso natural o sintético, *por ejemplo*, glutamato monosódico (MSG) en un animal o en un ser humano.

- 25 Un "compuesto que activa el receptor umami" en la presente memoria se refiere a un compuesto que activa un receptor umami, tal como un receptor T1R1/T1R3.

Un "compuesto que modula el receptor umami" en la presente memoria se refiere a un compuesto que modula (activa, aumenta o bloquea) un receptor umami.

- 30 Un "compuesto que potencia el receptor umami" en la presente memoria se refiere a un compuesto que potencia o aumenta el efecto de un compuesto que activa el receptor umami natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG).

- 35 Una "cantidad que modula el sabor sabroso" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) que es suficiente para alterar (aumentar o disminuir) el sabor sabroso en un producto o composición comestible o medicinal, o un precursor del mismo, suficientemente para que se perciba por un sujeto humano. En muchas realizaciones de la invención, al menos aproximadamente 0,001 ppm del compuesto heterocíclico necesitaría estar presente para que la mayoría de los sujetos humanos percibieran una modulación del sabor sabroso de una composición comestible que comprende el compuesto heterocíclico. Un amplio rango de concentración que típicamente se emplearía para proporcionar económicamente un grado deseable de modulación de sabor sabroso puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un rango estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los rangos alternativos de cantidades de modulación del sabor sabroso pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

- 45 Una "cantidad que aumenta el sabor sabroso" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para aumentar el sabor de un agente saborizante natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG) en un producto o composición comestible o medicinal, según lo que percibe un animal o un ser humano. Un amplio rango de una cantidad que aumenta el sabor sabroso puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un rango estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los rangos alternativos de cantidades para aumentar el sabor sabroso pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

- 50 Una "cantidad que modula el receptor umami" en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, aumentar o bloquear) una proteína receptora del sabor umami. En muchas realizaciones de la invención, una cantidad que modula el receptor umami es al menos aproximadamente 1 pM, o al menos aproximadamente 1 nM, o al menos aproximadamente 10 nM, o al menos aproximadamente 100 nM (es decir

aproximadamente 0,1 μM). Una "cantidad que modula o activa el receptor T1R1/T1R3" es una cantidad de compuesto que es suficiente para modular o activar un receptor T1R1/T1R3. Estas cantidades son preferentemente las mismas que las cantidades moduladoras del receptor umami.

- 5 Un "receptor umami" es un receptor de sabor que se puede modular por un compuesto sabroso. Preferentemente un receptor umami es un receptor acoplado a la proteína G, y más preferentemente el receptor umami es un receptor T1R1/T1R3.

- 10 Los compuestos de la invención modulan un receptor umami y preferentemente son agonistas del receptor T1R1/T1R3. Un agonista de este receptor tiene el efecto de activar una cascada de señalización de proteína G. En muchos casos, este efecto agonista del compuesto sobre el receptor también produce un sabor sabroso que se percibe en una prueba de sabor. Se desea, por lo tanto, que tales compuestos de la invención sirvan como un reemplazo o potenciador para MSG, que no se tolera bien por algunos, por ejemplo, en productos comestibles.

- 15 Además, este efecto agonista también es responsable del efecto de sabor sabroso sinérgico, que ocurre cuando un compuesto de la invención se combina con otro agente saborizante sabroso como MSG. Los nucleótidos, IMP o GMP, se adicionan convencionalmente a MSG, para intensificar el sabor sabroso de MSG, de modo que se necesita relativamente menos MSG para proporcionar el mismo sabor sabroso en comparación con MSG solo. Por lo tanto, se desea que la combinación de compuestos de la invención con otro agente saborizante sabroso como MSG elimine ventajosamente la necesidad de agregar nucleótidos caros, como IMP, como potenciador del sabor, mientras que reduce o elimina concomitantemente la cantidad de un compuesto sabroso como MSG que se necesita para proporcionar el mismo sabor sabroso en comparación con el compuesto sabroso o MSG solo.

- 20 Un "efecto sinérgico" se refiere al sabor sabroso mejorado de una combinación de compuestos sabrosos o compuestos que activan el receptor, en comparación con la suma de los efectos del sabor o los efectos asociados al sabor y a cada compuesto individual. En el caso de compuestos potenciadores sabrosos, se puede indicar un efecto sinérgico sobre la efectividad de MSG para un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una relación EC_{50} (definida en la presente memoria más adelante) de 2,0 o más, o preferentemente 5,0 o más, o 10,0 o más, o 15,0 o más.

- 25 Cuando los compuestos que se describen aquí 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 los 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 de la invención, si pueden estar presentes en la forma ópticamente activa, pueden estar presentes en la forma de una mezcla racémica de enantiómeros, o en forma de cualquiera de los enantiómeros separados en forma sustancialmente aislada y purificada, o como una mezcla que comprende cualquier proporción relativa de los enantiómeros. Cuando así se indique en las reivindicaciones en la presente memoria, si se desea un solo enantiómero de los compuestos heterocíclicos potencial y ópticamente activos divulgados, por razones de salud o eficacia, preferentemente está presente en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %, o al menos aproximadamente 99,5 %.

- 40 Como se usa en la presente memoria, "residuo de hidrocarburo" se refiere a un subgrupo químico o radical dentro de un compuesto químico más grande que contiene solo átomos de carbono e hidrógeno. El residuo de hidrocarburo puede ser alifático o aromático, de cadena lineal, cíclica, ramificada, saturada o insaturada. En muchas realizaciones, los residuos de hidrocarburos son de tamaño dimensional y peso molecular limitados, y pueden comprender de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono.

- 45 El residuo de hidrocarburo, cuando se describe como "sustituido", contiene o se sustituye con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente tales como O, S, N, P o los halógenos (flúor, cloro, bromo y yodo), o uno o más grupos sustituyentes que contienen heteroátomos (OH, NH_2 , NO_2 , SO_3H , y similares) por encima y por debajo de los átomos de carbono e hidrógeno del residuo sustituyente. Los residuos de hidrocarburos sustituidos también pueden contener grupos carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares, o contienen heteroátomos que se insertan en el "esqueleto" del residuo de hidrocarburo.

- 50 Como se usa en la presente memoria, el grupo o residuo "inorgánico" se refiere a un sustituyente de radicales neutro, catiónico o aniónico en las moléculas orgánicas divulgadas o reivindicadas en la presente memoria que tienen de uno a 16 átomos que no incluyen carbono, pero que contienen otros heteroátomos de la tabla periódica que incluye preferentemente uno o más átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, O, N, S, uno o más halógenos, o iones de metales alcalinos o alcalinotérreos. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no están limitados a H, Na^+ , Ca^{++} y K^+ , halógenos que incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, OH, SH, SO_3H , SO_3^- , PO_3H , PO_3^- , NO, NO_2 o NH_2 , y similares.

- 55 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo", "alqueniilo" y "alquinilo" incluyen sustituyentes monovalentes de cadena lineal y ramificada y cíclicos que están saturados, insaturados con al menos un doble enlace e insaturados con al menos un triple enlace.

- "Alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo que se puede formar conceptualmente a partir de un alcano eliminando el hidrógeno de la estructura de un compuesto hidrocarbonado no cíclico que tiene cadenas de carbono lineales o ramificadas, y que reemplaza al átomo de hidrógeno con otro átomo o grupo sustituyente orgánico o inorgánico. En algunas realizaciones de la invención, los grupos alquilo son alquilo "C₁ a C₆" tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, terc-amilo, hexilo y similares. Muchas realizaciones de la invención comprenden grupos alquilo "C₁ a C₄" (alternativamente denominados grupos "alquilo inferior") que incluyen grupos metilo, etilo, propilo, iso-propilo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Algunos de los grupos alquilo preferidos de la invención tienen tres o más átomos de carbono, preferentemente de 3 a 16 átomos de carbono, de 4 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono.
- El término "alquenilo" es estructuralmente análogo a un grupo o residuo alquilo que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo son alquenilos "C₂ a C₇" que se ejemplifican por 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 lineales y ramificadas. En otras realizaciones, los alquenilos están limitados de dos a cuatro átomos de carbono.
- El término "alquinilo" es análogo a un grupo o radical alquilo que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo preferidos son alquinilo "C₂ a C₇" tal como etinilo, propinilo, 2-butenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, así como di y tri-yenes de cadenas lineales y ramificadas que incluyen ene-yenes.
- Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido" y "alquileo sustituido" denotan que los grupos o radicales alquilo, alquenilo o alquinilo como se describen en la presente memoria, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyeron conceptualmente por uno o más, y preferentemente uno o dos grupos o radicales sustituyentes orgánicos o inorgánicos que se seleccionan independientemente, que pueden incluir un halógeno, un hidroxilo, un amino, SH, un alcoxi C₁ a C₇ o alcóxialquilo, oxo, cicloalquilo C₃ a C₇, naftilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, heterociclo, heterociclo sustituido, imidazolilo, indolilo, pirrolidinilo, acilo C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, nitro, carboxi, carbamilo, carboxamida, N- (alquil C₁ a C₆) carboxamida, N, N-di (alquil C₁ a C₆) carboxamida, ciano, metilsulfonilamino, tiol, alquiltio C₁ a C₄ o grupos alquilsulfonilo C₁ a C₄. Los grupos alquilo que se sustituyen pueden estar sustituidos una o más veces, y preferentemente una o dos veces, con el mismo o con diferentes sustituyentes. En muchas realizaciones de la invención, un grupo preferido de grupos sustituyentes para alquilos sustanciales incluye hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N (CH₃)₂CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos 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 aún más preferido de grupos sustituyentes incluye hidroxilo, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi.
- Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen el 2-oxo-prop-1-ilo, 3-oxo-but-1-ilo, cianometilo, nitrometilo, clorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, tetrahidropiraniioximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilbonilo, alilo, carboximetil, alilo, aliloxycarbonilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, trifluorometilo, 6-hidroxiexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-aminopropilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-bromoetilo, 2-cloroetilo, 1-ftuoroetilo, 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 grupos alquenilo sustituidos 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 crítico, y se pueden incluir todos los isómeros geométricos para un enlace doble sustituido dado.
- Los ejemplos de grupos alquinilo sustituidos incluyen fenilacetil-1-ilo, 1-fenil-2-propin-1-ilo y similares.
- Los haloalquilos son grupos o residuos alquilo sustituidos en los que uno o más hidrógenos del grupo alquilo correspondiente se reemplazaron con un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo). Los haloalquilos preferidos pueden tener de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo preferidos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo.
- Los grupos haloalcoxi son grupos o residuos alcoxi en los que uno o más hidrógenos del grupo R del grupo alcoxi son un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo). Los grupos haloalcoxi preferidos pueden tener de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalcoxi preferidos incluyen grupos trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.
- El término "oxo" denota un átomo de carbono que se une a dos átomos de carbono adicionales sustituidos con un átomo de oxígeno doblemente unido al átomo de carbono, formando así un radical o residuo de cetona.
- "Alcoxi" o "alcóxilo" se refiere a un radical o grupo -OR, en el que R es un radical alquilo. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi pueden ser C₁ a C₈, y en otras realizaciones pueden ser grupos alcoxi C₁ a C₄ en el que R es un alquilo inferior, tal como un metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi y grupos alcoxi similares. El término "alcoxi sustituido" significa que el grupo R es un grupo o residuo alquilo sustituido. Los ejemplos de grupos alcoxi

sustituídos incluyen grupos trifluorometoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y alcóxialquilo tales como metoximetilo, metoxietilo, polioxoetileno, polioxopropileno y grupos similares.

5 "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo o radical $-R-O-R'$, en el que R y R' son grupos alquilo. En algunas realizaciones, los grupos alcoxialquilo pueden ser C₁ a C₈, y en otras realizaciones pueden ser C₁ a C₄. En muchas realizaciones, tanto R como R' son un alquilo inferior, tal como un metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi y grupos alcóxi similares. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y metoxibutilo y grupos similares.

10 "Aciloxi" se refiere a un grupo éster RCO₂ donde R es un grupo o radical alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido en el que el radical R comprende de uno a siete o de uno a cuatro átomos de carbono. En muchas realizaciones, R es un radical alquilo, y dichos radicales aciloxi se ejemplifican por formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi y similares. En otras realizaciones, los grupos R son alquilos C₁-C₄.

15 Como se usa en la presente memoria, "acilo" abarca las definiciones de alquilo, alqueno, alquino y las heteroformas relacionadas que se acoplan a un residuo orgánico adicional a través de un grupo carbonilo para formar un grupo o radical cetona. Los grupos acilo preferidos son acilo "C₁ a C₇" tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares. Los grupos acilo más preferidos son acetilo y benzoilo.

20 El término "acilo sustituido" denota un grupo acilo en el que el grupo R sustituido por uno o más, y preferentemente uno o dos, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo, cicloalquilo, naftilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, anillo heterocíclico, anillo heterocíclico sustituido, imidazolilo, indolilo, pirrolidinilo, alcóxi C₁ a C₇, alcóxi-alquilo, acilo C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, nitro, éster alquílico C₁ a C₆, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, carboxamida, N- (alquil C₁ a C₆) carboxamida, N, N-di (alquil C₁ a C₆) carboxamida, ciano, metilsulfonilamino, tiol, alquitio C₁ a C₄ o grupos alquilsulfonilo C₁ a C₄. Los grupos acilo que se sustituyen pueden estar sustituidos una o más veces, y preferentemente una o dos veces, con el mismo o con diferentes sustituyentes.

25 Ejemplos de grupos acilo sustituidos C₁ a C₇ incluyen 4-fenilbutiroilo, 3-fenilbutiroilo, 3 fenilpropanoilo, 2-ciclohexanilacetilo, ciclohexanocarbonilo, 2-furanoilo y 3 dimetilaminobenzoilo.

30 Los residuos o grupos cicloalquilo están estructuralmente relacionados con compuestos de hidrocarburos cíclicos monocíclicos o bicíclicos en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazaron por un grupo sustituyente orgánico o inorgánico. Los cicloalquilos de las invenciones actuales comprenden al menos de 3 hasta 12, o más preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, o más preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de tales residuos cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, anillos de ciclooctilo y cicloalcanos policíclicos saturados bicíclicos o fusionados tales como grupos decalina, o grupos policíclicos norbornilo o adamantilo, y similares.

35 Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo "C₃ a C₇" tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o anillos de cicloheptilo. Del mismo modo, el término cicloalquilo "C₅ a C₇" incluye anillos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

40 "Cicloalquilo sustituido" denota unos anillos de cicloalquilo como se definieron anteriormente, sustituidos por 1 a cuatro, o preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, hidroxilo, alquitio C₁ a C₄, alquilsulfóxido C₁ a C₄, alquilsulfonilo C₁ a C₄, alquitio sustituido C₁ a C₄, alquilsulfóxido sustituido C₁ a C₄, alquilsulfonilo sustituido C₁ a C₄, alquilo C₁ a C₄, alcóxi C₁ a C₄, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcoxialquilo C₁ a C₄, oxo amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino. En muchas realizaciones de grupos cicloalquilo que se sustituye, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N (CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

45 El término "cicloalquilenilo" significa un cicloalquilo, como se definió anteriormente, donde el radical cicloalquilo está unido en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados. De forma similar, el término "cicloalquilenilo sustituido" significa un cicloalquilenilo en el que el radical cicloalquilo está unido en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados y que llevan además al menos un sustituyente adicional.

50 El término "cicloalquenenilo" indica preferentemente 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 "cicloalquenenilo sustituido" denota los anillos de cicloalquenenilo anteriores que se sustituyen con un sustituyente, preferentemente por un alquilo C₁ a C₆, halógeno, hidroxilo, alcóxi C₁ a C₇, alcoxialquilo, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonil oxo, amino (monosustituido), amino (disustituido), fenilo, fenilo sustituido, amino o amino protegido.

55 El término "cicloalquenenilo" es un anillo de cicloalquenenilo, como se definió anteriormente, donde el radical cicloalquenenilo está unido en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados. De manera similar, el término "cicloalquenenilo sustituido" significa un cicloalquenenilo sustituido adicionalmente preferentemente por halógeno, hidroxilo, alquitio C₁ a C₄, alquilsulfóxido C₁ a C₄, alquilsulfonilo C₁ a C₄, alquitio sustituido C₁ a C₄,

alquilsulfóxido sustituido C₁ a C₄, alquilsulfonilo sustituido C₁ a C₄, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₇, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcoxialquilo C₁ a C₇, oxo, amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, alcocicarbonilo, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino o grupo amino sustituido.

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 comprende de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno insertados en el anillo. Estos anillos heterocíclicos pueden estar saturados, insaturados o parcialmente insaturados, pero preferentemente están saturados. Los anillos heterocíclicos insaturados preferidos incluyen furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzoxazol, benzotiazol, quinolinilo y anillos heteroaromáticos similares. Los anillos heterocíclicos saturados preferidos incluyen piperidilo, aziridinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, pirrolilo y anillos de tetrahidrotiofenilo.

El término "heterociclo sustituido" o "anillo heterocíclico sustituido" significa que el anillo heterocíclico descrito anteriormente está sustituido con, por ejemplo, uno o más, y preferentemente uno o dos, sustituyentes que son iguales o diferentes, cuyos sustituyentes pueden ser preferentemente halógeno, hidroxilo, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, alcoxi sustituido C₁ a C₄, alcoxi-alquilo, acilo C₁ a C₄, aciloxi C₁ a C₄, carboxi, alcocicarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, alcoxialquilo amino, amino (monosustituido), amino (disustituido) carboxamida, N-(alquilo C₁ a C₆) carboxamida, N, N-di(alquilo C₁ a C₆) carboxamida, trifluorometilo, N-((grupos alquilo C₁ a C₆)sulfonil)amino, N-(fenilsulfonil) amino, o sustituidos con un anillo condensado, tal como anillo benzo. En muchas realizaciones de grupos heterocíclicos sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

Un grupo "arilo" se refiere a un grupo o radical monocíclico, bicíclico unido o bicíclico condensado que comprende al menos un anillo aromático de "benceno" de seis miembros. Los grupos arilo comprenden preferentemente entre 6 y 12 átomos de carbono en el anillo, y se ejemplifican por grupos fenilo, bifenilo, naftilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con varios grupos sustituyentes orgánicos y/o inorgánicos, en el que el grupo arilo sustituido en combinación con todos sus sustituyentes comprende entre 6 y 18, o preferentemente 6 y 16 átomos de carbono totales. Los grupos sustituyentes opcionales preferidos incluyen 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

El término "heteroarilo" significa un derivado de arilo heterocíclico que contiene preferentemente un sistema de anillos aromáticos y conjugados de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y/o nitrógeno, insertados en el anillo heterocíclico insaturado y conjugado. Los grupos heteroarilo incluyen restos heteroaromáticos monocíclicos, heteroaromáticos bicíclicos unidos o heteroaromáticos bicíclicos condensados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, ftalimido, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, o un furano o tiofurano directamente unido a fenilo, piridilo, anillo de pirrolilo y anillos heteroaromáticos insaturados y conjugados. Cualquier sistema de anillo heteroarilo monocíclico, bicíclico unido o bicíclico fusionado que tiene las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones a través del sistema de anillos se incluye en esta definición. Típicamente, los sistemas de anillo heteroaromático contienen de 3-12 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

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

De manera similar, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a sistemas aromáticos y heteroaromáticos que están acoplados a otro residuo a través de una cadena de carbono, que incluye cadenas de carbono sustituidas o no sustituidas, saturadas o insaturadas, típicamente de 1-6C. Estas cadenas de carbono pueden incluir, además, un grupo carbonilo, lo que los hace capaces de proporcionar sustituyentes como un resto de acilo. Preferentemente, arilalquilo o heteroarilalquilo es un grupo alquilo que se sustituye en cualquier posición por un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Los grupos preferidos también incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenil-n-butilo, 3-fenil-n-amilo, 3-fenil-2-butilo, 2-piridinilmetilo, 2-(2-piridinilo) etilo y similares.

El término "arilalquilo sustituido" denota un grupo arilalquilo que se sustituye en la porción alquilo con uno o más, y preferentemente uno o dos, grupos elegidos preferentemente de halógeno, hidroxilo, oxo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, anillo heterocíclico, anillo heterocíclico sustituido, alquilo C₁ a C₆, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₇, alcoxi sustituido C₁ a C₇, alcoxi-alquilo, acilo C₁ a C₇, acilo sustituido C₁ a

C₇, aciloxi C₁ a C₇, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, carboxamida, N- carboxamida (alquilo C₁ a C₆), N,N- carboxamida (dialquilo C₁ a C₆), ciano, N-amino (alquilsulfonilo C₁ a C₆), tiol, alquiltio C₁ a C₄, grupos alquilsulfonilo C₁ a C₄; y/o el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más, y preferentemente uno o dos, sustituyentes elegidos preferentemente de halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo C₁ a C₆, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₇, alcoxi sustituido C₁ a C₇, alcoxi-alquilo, acilo C₁ a C₇, acilo sustituido C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, carboxi, alcoxicarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), carboxamida, N- carboxamida (C₁ a C₆ alquil), N, N-di carboxamida (C₁ a C₆ alquil), trifluorometilo, N- amino ((alquil C₁ a C₆) sulfonil), N- (fenilsulfonil) amino, alquilenos cíclicos C₂ a C₇ o un grupo fenilo, sustituido o no sustituido, para un grupo bifenilo resultante. Los grupos alquilo o fenilo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más, y preferentemente uno o dos sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

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.

El término "arilalquilenos" especifica un arilalquilo, como se definió anteriormente, donde el radical arilalquilo se une en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados. La definición incluye grupos de la fórmula: -fenil-alquil- y alquil-fenil-alquil-. Las sustituciones en el anillo de fenilo pueden ser 1,2, 1,3 o 1,4. El término "arilalquilenos sustituido" es un arilalquilenos como se definió anteriormente que está sustituido adicionalmente preferentemente por halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, alquiltio C₁ a C₄, alquilsulfóxido C₁ a C₄, alquilsulfonilo C₁ a C₄, alquiltio sustituido C₁ a C₄, alquilsulfóxido sustituido C₁ a C₄, alquilsulfonilo sustituido C₁ a C₄, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₇, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcóxialquilo C₁ a C₇, oxo, amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino o grupo amino protegido en el anillo fenilo o en el grupo alquilo.

El término "fenilo sustituido" especifica un grupo fenilo sustituido con uno o más, y preferentemente uno o dos, restos preferentemente elegidos de los grupos que consisten en halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo C₁ a C₆, alquilo sustituido C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₇, alcoxi sustituido C₁ a C₇, alcoxi-alquilo, acilo C₁ a C₇, acilo sustituido C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, carboxi, alcoxicarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), carboxamida, N- carboxamida (alquil C₁ a C₆), N, N-di carboxamida (alquil C₁ a C₆), trifluorometilo, N- amino ((alquil C₁ a C₆) sulfonil), N- (fenilsulfonil) amino o fenilo, en el que el fenilo está sustituido o no sustituido, de modo que, por ejemplo, se produce un bifenilo. En muchas realizaciones de grupos fenilo sustituidos, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N (CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a átomos o iones de flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógenos preferidos son flúor y cloro. Aunque muchos de los compuestos de la invención que tienen átomos de halógeno como sustituyentes son altamente efectivos en la unión a los receptores de sabor Umami relevantes, tales compuestos orgánicos halogenados pueden en algunos casos tener propiedades toxicológicas indeseables cuando se administran a un animal *in vivo*. Por lo tanto, en las varias realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), si un átomo de halógeno (que incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo) se enumera como un posible sustituyente, un grupo alternativo y preferido de sustituyentes que se contemplan expresamente por las mismas NO incluye los grupos halógenos.

El término "amino (monosustituido)" se refiere a un grupo amino (NHR) en el que el grupo R se elige del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido C₆-C₁₀, alquilo C₁ a C₆, alquilo sustituido C₁ a C₆, acilo C₁ a C₇, acilo sustituido C₁ a C₇, alqueno C₂ a C₇, alqueno sustituido C₂ a C₇, alquino C₂ a C₇, alquino sustituido C₂ a C₇, fenilalquilo C₇ a C₁₂, fenilalquilo sustituido C₇ a C₁₂ y anillo heterocíclico. El amino (monosustituido) puede tener adicionalmente un grupo protector de amino como abarca el término "amino protegido (monosustituido)".

El término "amino (disustituido)" se refiere a un grupo amino (NR₂) con dos sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido C₆-C₁₀, alquilo C₁ a C₆, alquilo sustituido C₁ a C₆, acilo C₁ a C₇, alqueno C₂ a C₇, alquino C₂ a C₇, fenilalquilo C₇ a C₁₂ y fenilalquilo sustituido C₇ a C₁₂. Los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquiltio" se refiere a grupos -SR en el que R es un grupo orgánico opcionalmente sustituido en C₁-C₇ o C₁-C₄, preferentemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, t-butiltio y grupos similares.

El término "alquilsulfóxido" indica grupos -SO₂R en el que R es un grupo orgánico opcionalmente sustituido en C₁-C₇ o C₁-C₄, preferentemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, t-butiltio y grupos similares, tales como metilsulfóxido, etilsulfóxido, n-propilsulfóxido, isopropilsulfóxido n-butilsulfóxido, sec-butilsulfóxido y similares.

El término "alquilsulfonilo" indica grupos $-S(O)R$ en el que R es un grupo orgánico opcionalmente sustituido en C_1-C_7 o C_1-C_4 , que incluye, por ejemplo, grupos tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo y similares.

5 Los términos "feniltio", "fenilsulfóxido" y "fenilsulfonilo" especifican un sulfóxido ($-S(O)-R$) o sulfona ($-SO_2R$) en el que el grupo R es un grupo fenilo. Los términos "feniltio sustituido", "fenilsulfóxido sustituido" y "fenilsulfonilo sustituido" significan que el fenilo de estos grupos se puede sustituir como se describió anteriormente en relación con "fenilo sustituido".

10 El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo "alcoxi" unido a un grupo carbonilo, es decir un éster de ácido carboxílico, $-C(O)-OR$, en el que R es preferentemente un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4 . El término "alcoxycarbonilo sustituido" denota un alcoxi sustituido unido al grupo carbonilo, que el alcoxi se puede sustituir como se describió anteriormente en relación con alquilo sustituido.

El término "fenileno" significa un grupo fenilo donde el radical fenilo se une en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados. Los ejemplos de "fenileno" incluyen 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno.

15 El término "alquileo sustituido" significa un grupo alquilo en el que el radical alquilo se une en dos posiciones que conectan dos grupos adicionales separados y que además llevan 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.

20 Uno o más de los compuestos de la invención, pueden estar presentes como una sal. El término "sal" abarca aquellas sales que se forman con los aniones carboxilato y los nitrógenos de amina e incluyen sales que se forman con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos que se describen a continuación. Además, el término incluye sales que se forman mediante reacciones ácido-base estándar con grupos básicos (tales como heterociclos o grupos amino que contienen nitrógeno) y ácidos orgánicos o inorgánicos. Dichos ácidos incluyen clorhídrico, fluorhídrico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mucico, D-glutámico, D-alcanfórico, glutámico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, ácidos salicílico, metanosulfónicos, bencenosulfónicos, sórbicos, pícricos, benzoicos, cinámicos y similares.

30 El término "catión orgánico o inorgánico" se refiere a contraiones cargados positivamente para el anión carboxilato de una sal de carboxilato. Los contraiones iónicos con carga positiva inorgánica incluyen, pero no están limitados a, los metales alcalinos y alcalinotérreos (como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.) y otros cationes metálicos divalentes y trivalentes como el bario, el aluminio y similares, y cationes amonio (NH_4^+). Los cationes orgánicos incluyen cationes de amonio derivados del tratamiento con ácido o alquilación de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como trimetilamina, ciclohexilamina; y los cationes orgánicos, tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl) amonio, feniletilbencilamonio, dibenciletilendiamonio y cationes similares. Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Salts," Berge, y otros, J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19. Otros cationes que abarcan el término anterior incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-metilglucosamina, y las formas protonadas de aminoácidos básicos como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Además, este término hace referencia a cualquier forma zwitteriónica de los compuestos instantáneos que se formaron por un ácido carboxílico y un grupo amino. Por ejemplo, un catión para un anión carboxilato existirá cuando R^2 o R^3 se sustituyan con un grupo metilo (amonio cuaternario). Un catión preferido para el anión carboxilato es el catión sodio.

40 Los compuestos de la invención 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 las mismas moléculas del disolvente de las aguas madres. Los solvatos e hidratos de tales compuestos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

45 El término "aminoácido" incluye cualquiera de los veinte aminoácidos naturales o la forma D de cualquiera de los aminoácidos naturales. Además, el término "aminoácido" también incluye otros aminoácidos no naturales aparte de los D-aminoácidos, que son equivalentes funcionales de los aminoácidos naturales. Tales aminoácidos no naturales incluyen, por ejemplo, norleucina ("Nle"), norvalina ("Nva"), L o D naftalanina, ornitina ("Orn"), homoarginina (homoArg) y otros bien conocidos en la técnica peptídica, como los descritos en M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis", 1ra y 2da edición revisada, Springer-Verlag, Nueva York, NY, 1984 y 1993y Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 2da ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984. Los aminoácidos y los análogos de aminoácidos se pueden comprar comercialmente (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) o sintetizar usando procedimientos conocidos en la técnica.

55 Un residuo de una especie química, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento estructural, o un resto que es el producto que resulta de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto químico, independientemente de si el fragmento estructural o el resto se obtiene realmente de la especie química. Por lo tanto, un residuo de etilenglicol en un poliéster se refiere a uno o más unidades repetidas de $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se usa etilenglicol para la preparación de el poliéster.

El término "residuo orgánico" o "radical orgánico" define un residuo o radical que contiene carbono, que comprende al menos un átomo de carbono. Los residuos orgánicos pueden contener uno o más heteroátomos, o se pueden unir a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluye oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilos sustituidos, alcoxilos o alcoxilos sustituidos, hidroxialquilos y alcoxialquilos, cicloalquilo o cicloalquilos sustituidos, cicloalqueno o cicloalquenos sustituidos, heterociclos y heterociclos sustituidos, arilos y arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos. amino mono o disustituido, grupos amida, CN, CO₂H, CHO, COR⁶CO₂R⁶, SR⁶ en el que R⁶ es un alquilo y similares. Los ejemplos de especies de grupos o residuos orgánicos incluyen, pero no están limitados a, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos o residuos metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, fenilo, fenoxilo y piridilo, y similares. Los residuos orgánicos pueden comprender de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono.

Por el término "cantidad efectiva" de un compuesto como se proporciona en la presente memoria se entiende una cantidad suficiente del compuesto para proporcionar la regulación deseada de una función deseada, tal como la expresión génica, la función de la proteína o la inducción de un tipo particular de percepción del gusto. Como se señalará a continuación, la cantidad exacta que se requiere variará de un sujeto a otro, en función de la especie, edad, estado general del sujeto, identidad específica y formulación de la composición comestible, etc. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad efectiva" exacta. Sin embargo, una cantidad efectiva apropiada se puede determinar por el experto en la técnica usando sólo experimentación de rutina.

Debe señalarse que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una" y "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto aromático" incluye mezclas de compuestos aromáticos.

A menudo, los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como "aproximadamente" un valor particular, y/o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente" se entenderá que el valor particular forma otra realización. Se entenderá, además, que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con otro punto final, e independientemente de otro punto final.

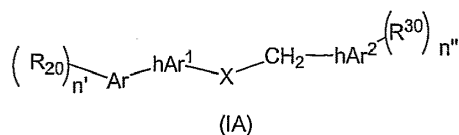
"Opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, la expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido" significa que el grupo alquilo inferior puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto alquilo inferior no sustituido como alquilos inferiores donde hay sustitución.

Los compuestos heteroarilo unidos de la invención

Si bien no se desea limitar la teoría, se cree que los compuestos heteroarilo unidos que se describen en la presente memoria son agonistas y/o modificadores alostéricos de las proteínas receptoras del sabor umami. En consecuencia, es razonable creer que los compuestos heteroarilo unidos tienen un núcleo de elementos estructurales unidos que, cuando se consideran como un todo, y a pesar de alguna posible variabilidad en cada uno de los elementos estructurales individuales o sus sustituyentes periféricos, tienen un tamaño, forma y/o polaridad que permita interacciones atractivas significativas y específicas con las proteínas receptoras del sabor umami, de modo que los compuestos heteroarilo unidos puedan modificar, mejorar y/o aumentar el sabor umami de los productos comestibles destinados al consumo animal y/o del ser humano. En consecuencia, los compuestos heteroarilo unidos, aunque pueden diferir en algunos aspectos, comparten ciertas características estructurales que, en grados algo variables, promueven interacciones agonistas o alostéricas deseables con las proteínas receptoras del sabor umami.

En consecuencia, todos los compuestos de la invención comprenden al menos dos grupos aromáticos "arilo" o "heteroarilo" hAr¹ y hAr² y un tercer grupo de anillos arilo o heteroarilo Ar, los tres grupos de anillos aromáticos se pueden sustituir opcionalmente por una variedad de sustituyentes periféricos. Por otra parte, los grupos de anillos hAr, hAr² y Ar están unidos entre sí mediante el acoplamiento o unión de los grupos X, Y y/o CR₃R₄ como se define más adelante, que puede estar presente en números definidos pero variables, o en algunos casos opcionalmente ausentes.

Los compuestos de la Fórmula I son compuestos que tienen la Fórmula (IA) que se muestra a continuación que comprenden radicales hAr¹ que son radicales heteroarilo de cinco miembros:



en los que

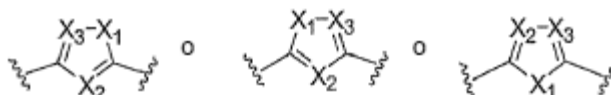
- i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

ii) n'' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,

iii) X es NH, O, S, S(O), SO_2 o CH_2 ,

5 iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo o benzopirrolilo

v) hAr^1 tiene la estructura:



(1) X_1 es NH, O o S,

(2) X_2 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,

10 (3) X_3 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 , y

vi) hAr^2 es un anillo piridilo, pirazinilo o pirimidinilo;

o una sal comestiblemente aceptable del mismo.

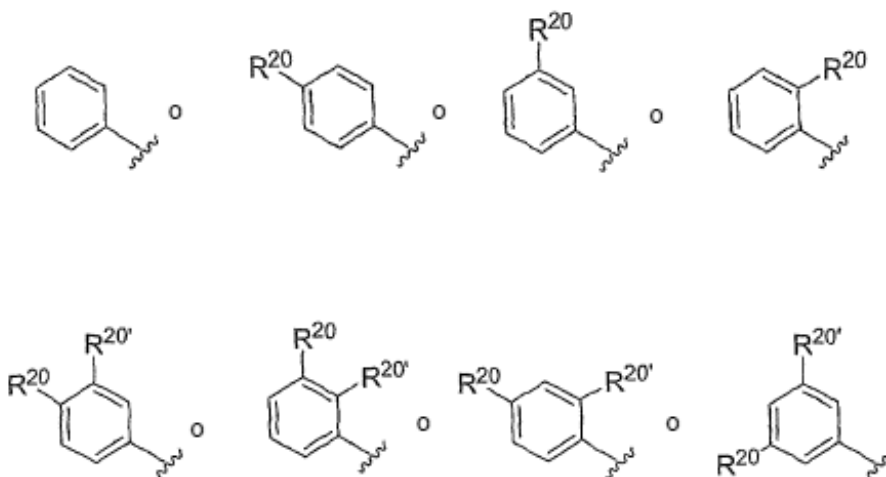
15 Los géneros y subgéneros de compuestos heteroarilo unidos definidos anteriormente comprenden muchos subgéneros de compuestos y/o especies de compuestos previamente desconocidos, y también comprenden algunos compuestos que se pueden haber informado previamente en la técnica anterior en relación con otros usos. Sin embargo, según el conocimiento y la creencia de los solicitantes, la técnica anterior no reconoce que los compuestos que se mostraron anteriormente y sus diversos géneros y subgéneros son útiles para modificar, mejorar y/o potenciar el sabor umami de las composiciones comestibles a concentraciones inesperadamente bajas divulgadas en la presente memoria.

20 El radical Ar y sus sustituyentes

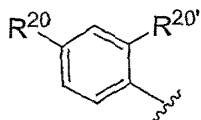
El radical Ar de los compuestos de la invención se define en las reivindicaciones. Otros ejemplos son de referencia.

25 El radical Ar de los compuestos de la Fórmula (I) y sus diversos subgéneros pueden ser radicales arilo o heteroarilo monocíclicos o bicíclicos opcionalmente sustituidos (como se define en otra parte en la presente memoria) que comprenden uno o dos anillos aromáticos seleccionados independientemente de anillos de benceno y anillos heteroarilo de cinco o seis miembros, con uno, dos o tres sustituyentes opcionales R^{20} que pueden estar unidos en cualquiera de las posiciones del radical de anillo arilo o heteroarilo que no sea la posición que proporciona el enlace al radical Y o hAr^1 .

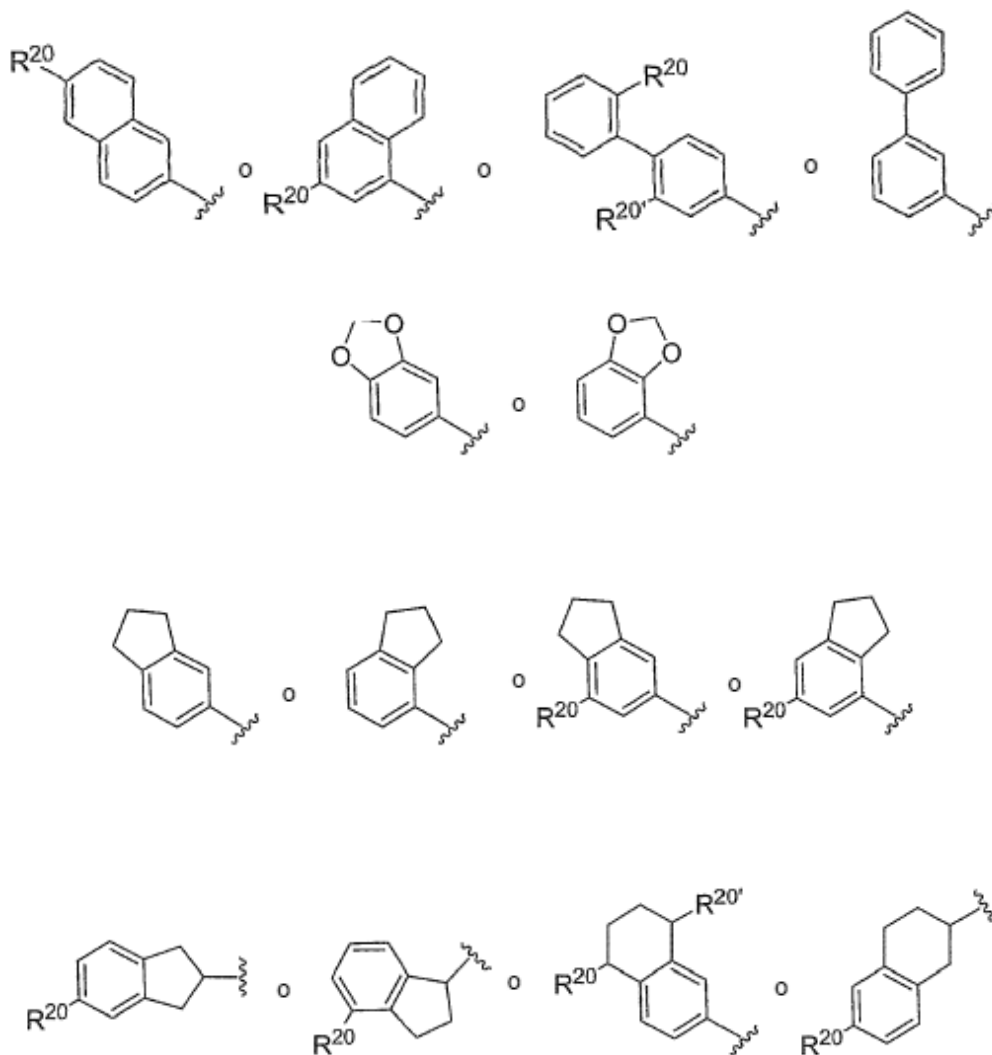
30 En muchas realizaciones de los compuestos de la Fórmula I y sus subgéneros, Ar es un radical arilo monocíclico o bicíclico que comprende al menos un anillo de benceno. Cuando Ar es un arilo monocíclico, los radicales Ar ejemplares podrían incluir las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula I y sus subgéneros, Ar tiene la fórmula:



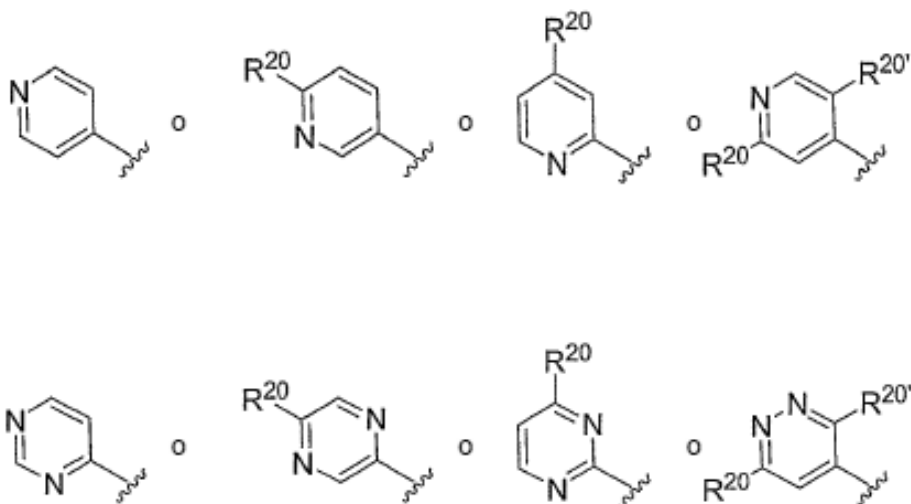
Si Ar es un radical arilo bicíclico, los radicales Ar ejemplares podrían incluir las siguientes estructuras:



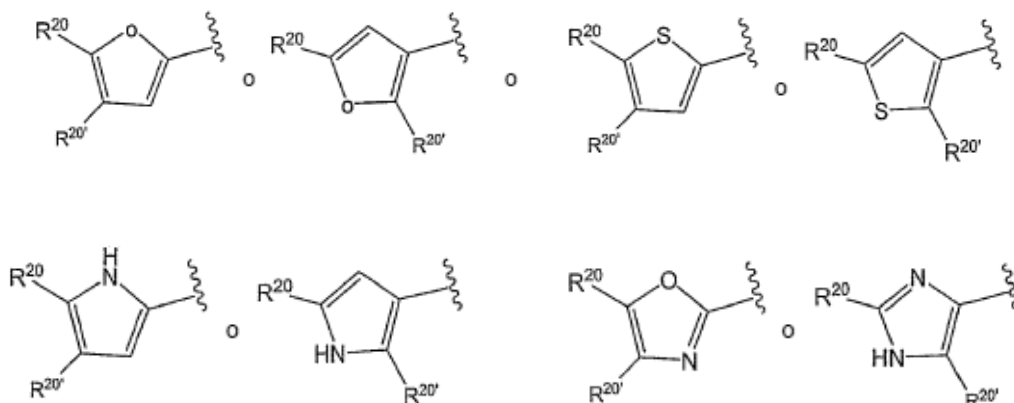
5

En otras realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) y sus subgéneros, Ar es un radical heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende uno o dos anillos aromáticos seleccionados independientemente de anillos heteroarilo de cinco o seis miembros. Los anillos Ar de heteroarilo monocíclicos con un anillo de seis miembros incluyen anillos que se sustituyen opcionalmente de piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, que incluyen pero no están limitados a las siguientes estructuras ejemplares:

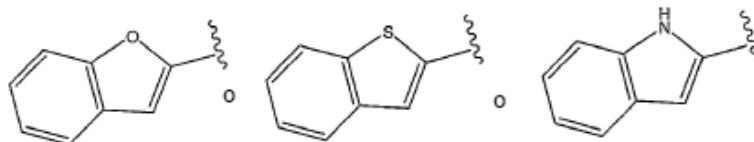
10



Los anillos Ar de heteroarilo monocíclicos con anillos de cinco miembros incluyen anillos que se sustituyen opcionalmente de furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, que incluyen pero no están limitados a las siguientes estructuras ejemplares:



Los radicales de anillo Ar heteroarilo bicíclico pueden incluir anillos que se sustituyen opcionalmente tales como radicales benzofuranilo, benzotiofuranilo o benzopirrolilo u otros radicales heteroarilo tales como los siguientes:



- 10 En las diversas realizaciones de los compuestos de la Fórmula I y sus diversos subgéneros descritos en la presente memoria, el radical Ar se puede sustituir opcionalmente con uno, dos o tres radicales sustituyentes R^{20} , en el que cada radical R^{20} se selecciona independientemente de hidroxilo, NH_2 , SH, halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 . Subclases adecuadas de radicales orgánicos C_1-C_4 incluyen alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroalquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $NR^{21}R^{21'}$, SR^{21} , $S(O)R^{21}$, y radicales SO_2R^{21} , en el que R^{21} y $R^{21'}$ son alquilos
- 15 seleccionados independientemente. En algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), el R^{20} y/o radicales R^{20} se seleccionan independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SET, SCH_3 , grupos metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En realizaciones aún adicionales, los radicales R^{20} y/o $R^{20'}$ se seleccionan independientemente de grupos metilo, metoxi y etilo.

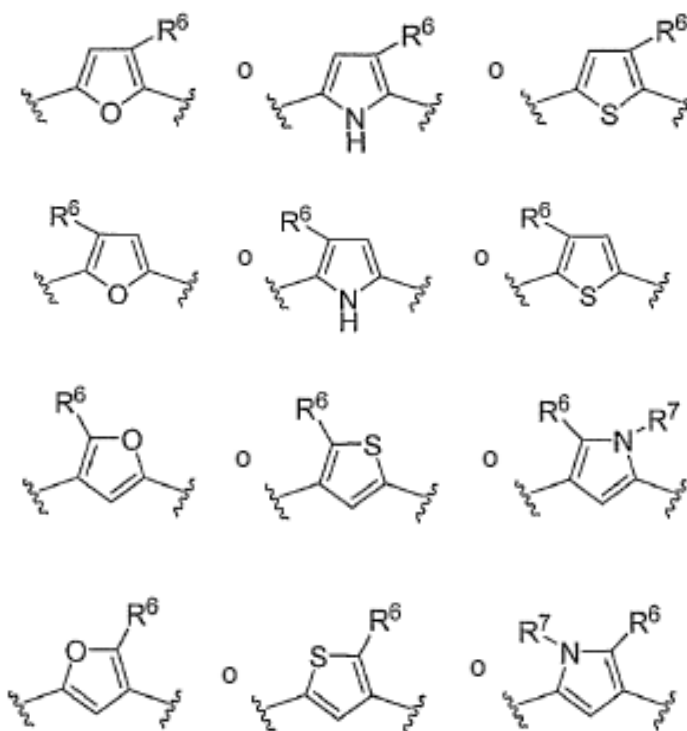
- 20 En muchas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), se desea que el radical del anillo Ar tenga un intervalo limitado de tamaño global y peso molecular. En consecuencia, en algunas realizaciones, el radical Ar comprende de 4 a 16 átomos de carbono, o de 5 a 12 átomos de carbono, o de 6 a 10 átomos de carbono.

En muchas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), hAr^1 es un radical de anillo heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Los radicales de heteroarilo hAr^1 comprenden al menos dos átomos de carbono del anillo que forman enlaces que unen el anillo de heteroarilo del radical hAr^1 a los otros radicales de los compuestos de la Fórmula (I). Los radicales de heteroarilo hAr^1 también comprenden de uno a tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de O, N o S, y cualquier miembro restante del anillo heteroaromático se selecciona independientemente de CR° , N y NR, en el que los radicales R y R^7 se describen adicionalmente a continuación. En consecuencia, los radicales hAr^1 podrían tener tan solo cero y tanto como tres radicales R^6 y R^7 . Debe entenderse que todos los patrones de sustitución posibles de los átomos de carbono, nitrógeno y azufre de los anillos de heteroarilo y sus sustituyentes opcionales que son razonablemente químicamente estables y comestibles aceptables están dentro del ámbito de la invención.

El radical hAr^1 El radical hAr^1 de los compuestos de la invención se define en las reivindicaciones. Otros ejemplos son de referencia.

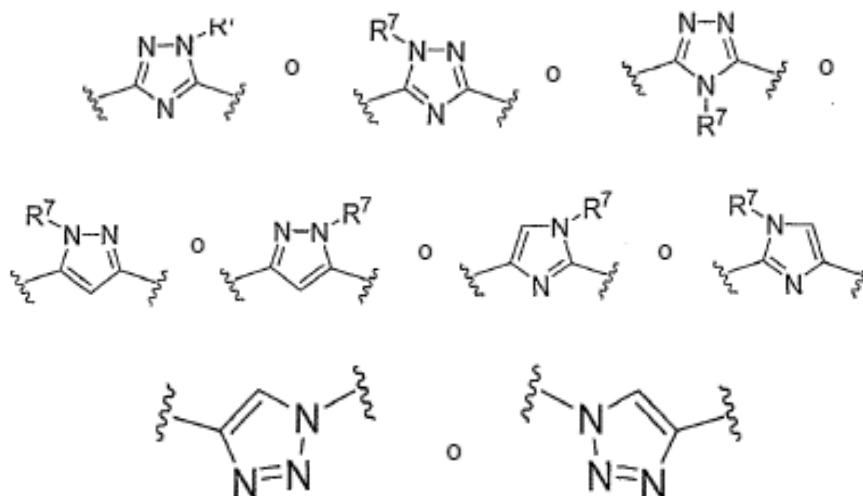
El radical hAr^1 de los compuestos de la Fórmula (I) y sus diversos subgéneros es un radical heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (como se define en otra parte en la presente memoria) que comprende uno o dos anillos heteroarilo de cinco o seis miembros, con uno, dos o tres sustituyentes R^6 o R^7 opcionales que pueden estar unidos en cualquiera de las posiciones del radical del anillo de heteroarilo hAr^1 distinto de los utilizados para unir hAr^1 a los radicales Ar y/o Y, y también al radical X.

En algunos de los compuestos de la Fórmula (I) y sus subgéneros, los radicales hAr^1 son un radical heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido tales como un radical furanilo, tiofuranilo o pirrolilo, que incluyen pero no están limitados a las siguientes estructuras ejemplares:

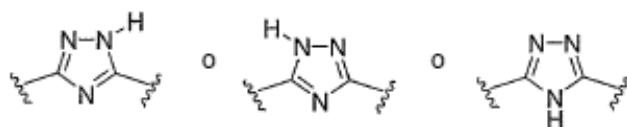


En las estructuras hAr^1 enumeradas anteriormente, los radicales R^6 pueden ser un halógeno o un radical orgánico C_1 – C_4 . Subclases adecuadas de radicales orgánicos C_1 – C_4 incluyen alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $\text{NR}^{21}\text{R}^{21'}$, SR^{21} , S(O)R^{21} , y radicales SO_2R^{21} , en el que R^{21} y $\text{R}^{21'}$ son alquilos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno o radical alquilo o alcoxilo C_1 – C_4 . En algunas realizaciones, los radicales R^6 se seleccionan independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , grupos metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En muchas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En las estructuras hAr^1 enumeradas anteriormente, R^7 puede ser hidrógeno o un radical alquilo C_1 – C_4 , y en muchas realizaciones, R^7 es hidrógeno.

En los compuestos de la Fórmula (I), hAr^1 puede ser un radical de diazol o triazol opcionalmente sustituido que tiene la estructura:

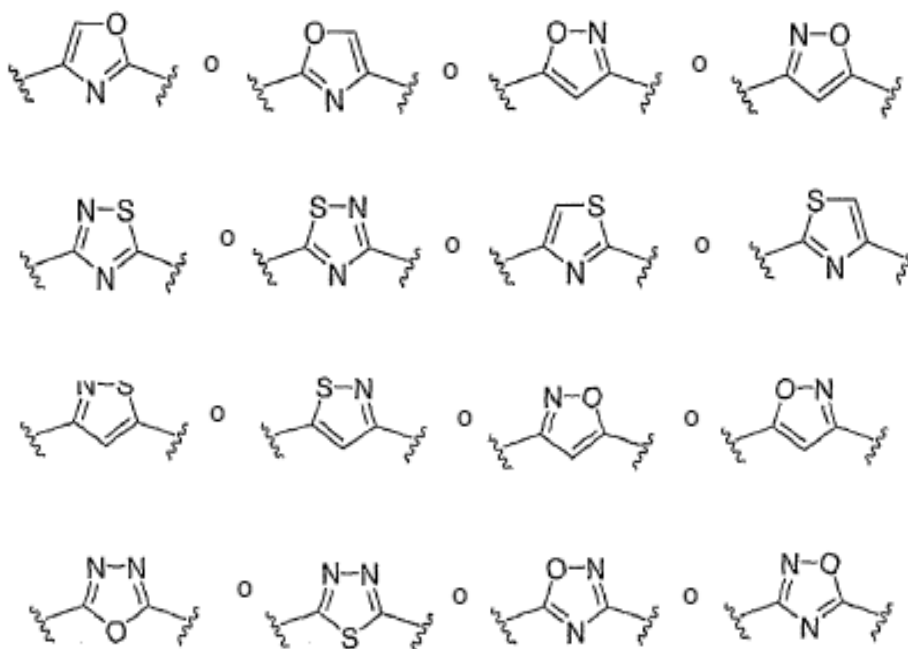


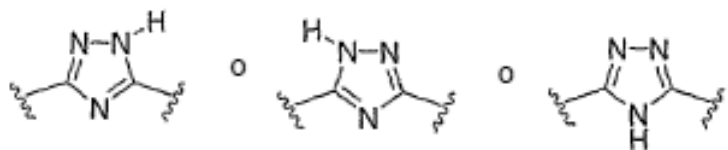
5 en la que R⁷ es como se define arriba. En muchas de tales realizaciones, R⁷ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₄, o más preferentemente hidrógeno. En ciertas realizaciones preferentes de los compuestos de la Fórmula (I), hAr¹ es un triazol no sustituido que tiene la estructura:



10 Debe entenderse que, en algunas condiciones de temperatura, pH y otras variables, muchos de los compuestos de heteroarilo citados en la presente memoria que comprenden grupos aromáticos NH u OH, incluidos los compuestos de triazol, como los enumerados anteriormente, pueden tautomerizar y equilibrar tres estructuras que se mostraron anteriormente, y que en estas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), una muestra real del compuesto puede y a menudo comprende la mezcla de tales tautómeros. En consecuencia, si solo se muestra un tautómero en esta memoria descriptiva y/o en las reivindicaciones adjuntas, debe entenderse que los otros tautómeros están dentro del ámbito de dicha reivindicación a menos que se indique claramente lo contrario.

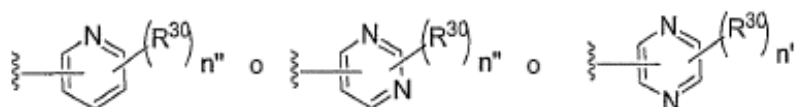
15 En algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) y sus subgéneros, hAr¹ es un radical heteroarilo no sustituido que tiene una de las estructuras ilustradas a continuación:



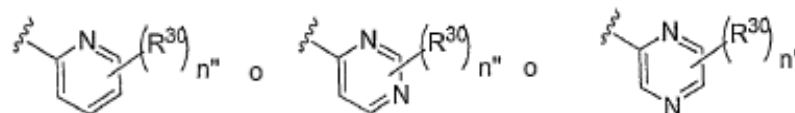


El radical hAr²

5 En la invención, hAr² es un radical piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, en el que los radicales opcionales R³⁰ se seleccionan independientemente de hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno, un alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroalquilo, haloalquilo, CN, CO₂H, CHO, COR³², CO₂R³², NHR³², NR³²R³², o un radical SR³², en el que R³² y R³²' son alquilo seleccionados independientemente. Las estructuras ejemplares para los radicales piridilo, pirazinilo o pirimidinilo se muestran a continuación:

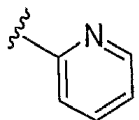


10 En ciertas realizaciones preferentes, hAr² es un radical 2-piridilo, 2-pirazinilo o 2-pirimidinilo, como se muestra a continuación:



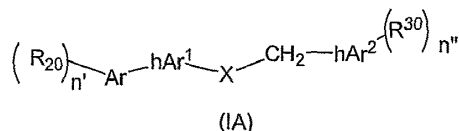
En algunas realizaciones, cada radical R³⁰ y/o R³⁰' del radical hAr² se selecciona independientemente de hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, grupos metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En muchas realizaciones, cada R³⁰ es hidrógeno (es decir n" es cero).

15 En muchas realizaciones preferentes, hAr² es un radical 2-piridilo no sustituido, como se muestra a continuación:



Los grupos enlazadores X y CH₂

El compuesto heteroarilo unido de la invención tiene la Fórmula (IA) como se muestra a continuación:



20 en la que

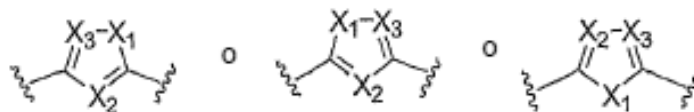
i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

ii) n" es cero, uno, dos o tres, y cada R₃₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH₂, un halógeno o un radical orgánico C₁-C₄,

25 iii) X es NH, O, S, S(O), SO₂ o CH₂,

iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo o benzopirrolilo

v) hAr¹ tiene la estructura



(1) X_1 es NH, O o S,

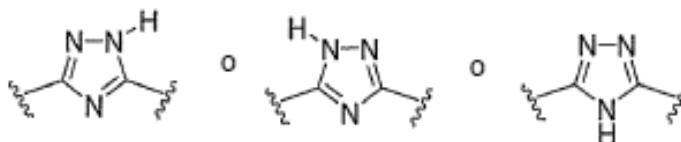
(2) X_2 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,

(3) X_3 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 , y

5 vi) hAr^2 es un anillo de piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

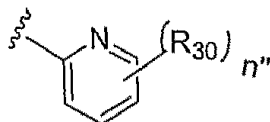
Como se desprende de la divulgación de los compuestos de la Fórmula (IA) anteriores, el radical del anillo hAr^1 es un subgénero de heteroarilos de cinco miembros, como se define por la selección/identidad de los grupos de átomos o radicales X_1 , X_2 y X_3 . En ciertos subgéneros más estrechos, X_1 es NH. En otros subgéneros más estrechos, X_2 puede ser N o CH, mientras que X_3 es independientemente N o CH. En algunos subgéneros preferidos, X_2 y X_3 son N.

10 En otros subgéneros preferidos, X_1 es NH y X_2 y X_3 son N, de modo que el anillo que resulta de hAr^1 es un radical de anillo de triazol que tiene la estructura que se muestra a continuación:



en la que se debe reconocer que el tautomerismo puede, al menos en algunas condiciones, dar como resultado una mezcla de los tres grupos triazol en los compuestos de la Fórmula (IA).

15 Además, en algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (IA), Ar es preferentemente un radical fenilo o furanilo, y el grupo X es S, NH u O, o más preferentemente S u O. En algunas realizaciones preferentes de los compuestos de la Fórmula (IA), hAr^2 es un radical 2-piridinilo que tiene la estructura:

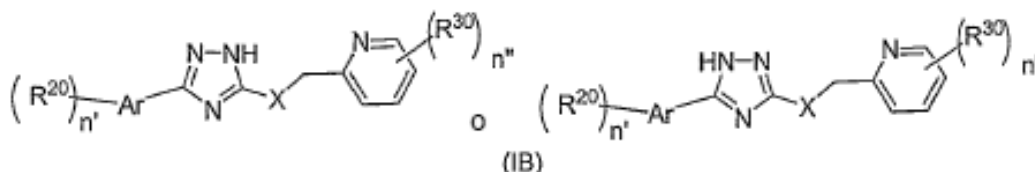


en la que n'' es preferentemente 1 o 0.

20 En muchas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (IA), los radicales R^{20} y/o R^{30} se seleccionan independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^X , CO_2R^X , NHR^X , radical $NR^X R^X$, o SR^X , en el que R^X es un alquilo, o incluso más preferentemente, los radicales R^{20} y/o R^{30} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidroxilo, flúor, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SET, SCH_3 , grupos metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

25

Otro subgénero preferido de los compuestos de la Fórmula (I) son los compuestos de triazol de la Fórmula (IB) que se muestran a continuación:



en la que

30 i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{20} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno y un radical C_1-C_4 seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $NR^{21}R^{21'}$ o radical SR^{21} , en el que R^{21} y $R^{21'}$ es un alquilo,

ii) n'' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{30} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno y un radical C_1-C_4 seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{32} , CO_2R^{32} , o radical SR^{32} , en el que R^{32} y $R^{32'}$ es un alquilo,

iii) X es NH, O, S, S(O), SO_2 o CH_2 ,

5 iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo o pirrolilo,

o una sal comestiblemente aceptable del mismo.

En muchas realizaciones de los compuestos de la invención, los compuestos heteroarilo unidos se formulan preferentemente como "moléculas pequeñas" en comparación con muchas moléculas biológicas, y pueden tener una
10 variedad de limitaciones en su tamaño físico absoluto total, peso molecular y características físicas, de modo que puedan ser al menos algo solubles en medios acuosos, y sean de tamaño apropiado para unirse de manera efectiva a los receptores gustativos heterodiméricos relevantes T1R1/T1R3.

Por lo tanto, en muchas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) y/o sus diversos subgéneros, el peso molecular de los compuestos de la Fórmula (I) debe ser inferior a aproximadamente 800 gramos por mol, o en realizaciones relacionadas adicionales menor o igual a aproximadamente 700 gramos por mol, 600 gramos por mol,
15 500 gramos por mol, 450 gramos por mol, 400 gramos por mol, 350 gramos por mol, o 300 gramos por mol. De manera similar, los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener intervalos preferidos de peso molecular, como por ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 500 gramos por mol, de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 gramos por mol, de aproximadamente 225 a aproximadamente 400 gramos por mol, de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 gramos por mol.

20 El peso molecular y/o el carácter hidrofílico de los compuestos también se pueden modificar poniendo límites al número de átomos de carbono en los compuestos de la invención. En consecuencia, en algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) tienen entre 10 y 22 átomos de carbono, o alternativamente entre 12 y 20 átomos de carbono.

Además, se desea que los compuestos de la Fórmula (I) y sus subgéneros y especies tengan suficiente polaridad y/o grupos funcionales polares para que sean al menos algo solubles en fluidos biológicos acuosos, como la saliva. Un
25 indicador bien conocido de dicha solubilidad en agua es $\log^{10}$ del coeficiente de partición de un compuesto dado entre n -octanol y agua, un parámetro que puede calcularse fácil y rápidamente mediante cálculos computarizados a partir de la estructura del compuesto por muchos paquetes de programas químico modernos, de modo que "diseñar" compuestos con la suficiente solubilidad en agua estimada no requiera en esta era moderna la síntesis real de los compuestos, aunque se desea la confirmación experimental de la solubilidad en agua de los compuestos una vez que
30 se sintetizan los compuestos candidatos prometedores. En consecuencia, en algunas realizaciones de la invención, el $\log^{10}$ del coeficiente de partición del compuesto entre n -octanol y agua es inferior a 5,5, preferentemente inferior a 5,0 o inferior a 4,5.

Para las diversas realizaciones y/o subgéneros de los compuestos de la Fórmula (I), se contempla específicamente que cualquiera de los subgéneros y/o especies de compuestos de la Fórmula (I) descritos a continuación se pueden,
35 tanto en su forma especificada o como sal comestiblemente aceptable, combinar en una cantidad efectiva con un producto comestible o precursor del mismo mediante los procesos y/o procedimientos que se describen en otra parte en la presente memoria, o mediante cualquier otro procedimiento que resulte evidente para los expertos en la preparación de productos comestibles o medicinales o precursor de los mismos, para formar un producto comestible que se modifica con sabor sabroso, o un precursor del mismo.

40 **Compuestos comestibles aceptables, sales de los mismos y/o composiciones comestibles**

Muchos de los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) o sus diversos subgéneros enumerados comprenden grupos ácidos o básicos, con el resultado de que esos grupos ácidos o básicos se pueden neutralizar mediante los correspondientes ácidos o bases comestibles aceptables para formar sales comestibles aceptables, y los compuestos de la Fórmula (I) se puedan administrar en forma de sales comestibles aceptables, muchas de las cuales se
45 reconocieron como GRAS (generalmente reconocidas como seguras).

Además, en función del carácter ácido o básico ("pH") de las composiciones comestibles en las que se formulan los compuestos de la Fórmula (I), pueden estar presentes como sales que preferentemente son sales comestibles aceptables. Los compuestos de la Fórmula (I) que tienen grupos sustituyentes ácidos, como los ácidos carboxílicos, tenderán (a un pH fisiológico casi neutro) a estar presentes en solución en forma de carboxilatos aniónicos y, por lo tanto, en realizaciones preferentes tendrán un catión comestible asociado y/o farmacéuticamente aceptable, muchos de los cuales son conocidos por los expertos en la técnica. Tales cationes comestibles aceptables incluyen cationes de metales alcalinos (cationes de litio, sodio y potasio), cationes de metales alcalinotérreos (magnesio, calcio y similares) o amonio (NH_4^+) o cationes de amonio sustituidos orgánicamente como cationes ($R-NH_3^+$).

Los compuestos de la Fórmula (I) que tienen grupos sustituyentes básicos, tales como grupos amino o anillos heterocíclicos que comprenden átomos de nitrógeno, tenderán (a un pH fisiológico casi neutro o al pH ácido común en muchos alimentos) a estar realmente presentes en solución en la forma de grupos de amonio catiónico y, por lo

tanto, en las realizaciones preferentes tendrán un anión comestiblemente aceptable asociado, muchos de los cuales se conocen por los expertos en la técnica. Tales grupos aniónicos comestibles 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, fosfatos, sulfatos y similares.

Los compuestos heteroarilos unidos de la Fórmula (I), y sus distintos subgéneros y sales, deberían preferentemente ser aceptables para el consumo, por ejemplo, se considera adecuado para el consumo en comidas o bebidas desde la perspectiva de dar a las composiciones comestibles no modificadas un sabor sabroso mejorado y/o placentero, y no deben ser significativamente tóxicos o causar efectos farmacológicos o toxicológicos desagradables o no deseados en un animal o ser humano a las concentraciones bajas típicas que se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

El procedimiento típico para demostrar que un compuesto saborizante es aceptable para su consumo es probar y/o evaluar el compuesto por un Panel de Expertos de la Asociación de Fabricantes de Sabores y Extractos y haberlo declarado como "Generalmente Reconocido como Seguro" ("GRAS"). El procedimiento de evaluación de FEMA/GRAS para compuestos saborizantes es complejo, pero bien conocido por los expertos en las técnicas de preparación de productos alimenticios, como se discute en Smith y otros en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21," Food Technology, 57 (5), páginas 46–59, mayo de 2003.

Cuando se evalúa en el procedimiento FEMA/GRAS, un nuevo compuesto saborizante generalmente se prueba para detectar cualquier efecto tóxico adverso en ratas de laboratorio cuando se alimentan a tales ratas durante al menos aproximadamente 90 días a una concentración al menos 100 veces mayor o 1.000 veces, o concentraciones más altas que la concentración máxima permitida que se propone del compuesto en una categoría particular de productos alimenticios que se considera para su aprobación. Por ejemplo, dicha prueba de los compuestos de la Fórmula (I) podría implicar combinar el compuesto con comida para ratas y alimentar a ratas de laboratorio como las ratas CrI:CD(SD)IGSBR, a una concentración de aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal/día durante 90 días, y luego sacrificar y evaluar a las ratas, y utilizando varios procedimientos de pruebas médicas conocidas para demostrar que el compuesto de la Fórmula (I) no causa efectos tóxicos adversos en las ratas.

Los compuestos de la Fórmula (I) no son, al menos en la mayoría de las realizaciones, actualmente conocidos por tener actividad farmacéutica o biológica independiente para el tratamiento de enfermedades en animales o seres humanos, ni están destinados a ser administrados o comercializados como agentes farmacéuticamente activos. Los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) y sus diversos subgéneros se podrían, sin embargo, en algunas realizaciones, usar y comercializar como saborizantes para modificar o mejorar el sabor de ciertos tipos de composiciones "farmacéuticas" o "nutracéuticas", tales como composiciones comestibles enriquecidos con vitaminas, tales como sopas, y en muchas de tales realizaciones, los compuestos de la presente invención a menudo se formularían en combinación con MSG u otros compuestos saborizantes sabrosos, con el fin de mejorar el sabor sabroso de tales composiciones neutraceuticas.

En vista de la discusión anterior, si ya se descubrió o luego se descubre que uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de los mismos se conoce y/o tiene actividad farmacéutica o biológica para el tratamiento de enfermedades, luego, en relación con las reivindicaciones para procedimientos de modificar el sabor sabroso de las composiciones comestibles que abarcan el uso de dichos compuestos conocidos, y en relación con las reivindicaciones para composiciones comestibles que se derivan de los procedimientos antes mencionados, realizaciones adicionales de dichos procedimientos o composiciones comestibles en relación con la presente invención pueden incluir una recitación de que los procedimientos y composiciones reivindicados en la presente memoria también deben comprender MSG.

Los compuestos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones como potenciadores del sabor sabroso

Los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (IA) y sus diversos compuestos subgéneros y especies, como se describió anteriormente, se destinan a ser compuestos saborizantes sabrosos o modificadores del sabor para productos comestibles. Como es evidente a partir de las enseñanzas y ejemplos en la presente memoria, muchos compuestos de la Fórmula (IA) son agonistas de un receptor "sabroso" hT1R1/hT1R3, al menos a concentraciones de aproximadamente 100 μ M o menos. En consecuencia, muchos de los compuestos de amida de la Fórmula (IA) tienen un sabor sabroso significativo independiente de la presencia o ausencia de MSG, y por lo tanto pueden tener utilidad como saborizantes sabrosos o potenciadores del sabor independientes.

Sin embargo, es preferible usar la menor cantidad posible de tales saborizantes artificiales, para minimizar tanto el costo como los efectos secundarios no deseados para la salud de la administración de los compuestos de la Fórmula (IA) a niveles de alta concentración. En consecuencia, se desea evaluar la eficacia de los compuestos de la Fórmula (IA) como agonistas del receptor de sabor a niveles de concentración más bajos, a fin de identificar los mejores y más eficaces compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (IA).

Como se divulgó en WO 03/001876, y en la publicación de patente de los Estados Unidos US 2003–0232407 A1 y como se describe en la presente memoria más adelante, ahora existen procedimientos de laboratorio para medir las actividades agonistas de los compuestos para un receptor "sabroso" hT1R1/hT1R3. Tales procedimientos de medición

típicamente miden una "EC₅₀", *es decir*, la concentración a la cual el compuesto causa un 50 % de activación del receptor relevante.

Preferentemente, los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (IA) que son modificadores de sabor sabroso tienen una EC₅₀ para el receptor hT1R1/hT1R3 de menos de aproximadamente 10 µM. Más preferentemente, tales compuestos tienen una EC₅₀ para el receptor hT1R1/hT1R3 de menos de aproximadamente 5 µM, 3 µM, 2 µM, 1 µM o 0,5 µM.

En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (IA) son moduladores del sabor sabrosos o potenciadores 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 la llamada relaciones EC₅₀, *es decir*, para disolver un compuesto de la Fórmula (IA) en agua que contiene MSG y medir el grado en que el compuesto de amida reduce la cantidad de MSG que se requiere para activar el 50 % de los receptores hT1R1/hT1R3 disponibles. Preferentemente, los compuestos de la Fórmula (IA), cuando se disuelven en una solución acuosa que comprende aproximadamente 1 µM del compuesto heteroarilo unido disminuirá el EC₅₀ que se observó de glutamato monosódico para un receptor hT1R1/hT1R3 que se expresó en una línea celular HEK293–Gα15 en al menos un 50 %, *es decir*, el compuesto tendrá una relación EC₅₀ de al menos 2,0, o preferentemente 3,0, 5,0 o 7,0.

Los ensayos identificados anteriormente son útiles para identificar el más potente de los compuestos de la Fórmula (I) para las propiedades modificadoras o potenciadoras del sabor sabroso, y se cree que los resultados de dichos ensayos se correlacionan bien con la percepción real del sabor sabroso en animales y seres humanos, pero finalmente los resultados de los ensayos se pueden confirmar, al menos para el más potente de los compuestos de la Fórmula (I), mediante pruebas de sabor en seres humano. Tales experimentos de prueba de sabor en seres humanos se pueden cuantificar y controlar bien probando los compuestos candidatos en soluciones acuosas, en comparación con la solución acuosa control, o alternativamente probando los compuestos de las invenciones en composiciones alimenticias reales.

En consecuencia, para identificar el más potente de los modificadores o agentes de sabor sabroso, una solución de agua que comprenda una cantidad que modifique el sabor sabroso de cualquier compuesto de heteroarilo unido particular de la Fórmula (I) o uno de sus subgéneros debe tener un sabor sabroso según lo juzgado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor de seres humanos.

De manera correspondiente, para identificar el más potente de los potenciadores del sabor sabroso, una solución de agua, que comprende una cantidad que modifica el sabor sabroso de un compuesto de la Fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico, tendría un sabor sabroso aumentado en comparación con una solución de agua control que comprende 12 mM de glutamato monosódico, según lo determinado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor de seres humanos. Preferentemente, para identificar el más potente de los potenciadores del sabor sabroso, una solución de agua que comprende una cantidad modificada del sabor sabroso (preferentemente aproximadamente 30,10, 5 o 2 ppm) del compuesto de la Fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico tendrá un sabor sabroso aumentado en comparación con una solución de agua control que comprende 12 mM de glutamato monosódico y 100 µM de monofosfato de inosina, según lo determinado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor de seres humanos.

Uso de los compuestos de la Fórmula (I) para la preparación de composiciones comestibles

Sabores, modificadores del sabor, agentes saborizantes, potenciadores del sabor, agentes aromatizantes sabrosos ("umami") y/o potenciadores del sabor, que se preparan a partir de los compuestos de la Fórmula I y sus diversos subgéneros y compuestos de especies en la presente memoria, y sus sales comestibles aceptables y composiciones de las mismas, tienen aplicación en alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles en las que se utilizan convencionalmente compuestos sabrosos, especialmente MSG, IMP o GMP. Estas composiciones incluyen composiciones para el consumo humano y animal. Esto incluye alimentos o bebidas (líquidos) para consumo de animales agrícolas, mascotas y animales de zoológico.

Los expertos en la técnica de preparación y venta de composiciones comestibles (es decir, alimentos o bebidas comestibles, o precursores o modificadores del sabor de los mismos) conocen bien una gran variedad de clases, subclases y especies de composiciones comestibles, y utilizan bien y reconocen los términos de la técnica del arte para referirse a esas composiciones comestibles mientras se esfuerzan por preparar y vender varias de esas composiciones comestibles. Dicha lista de términos de la técnica se enumera a continuación, y se contempla específicamente en la presente memoria que los diversos subgéneros y especies de los compuestos de la Fórmula (I) se podrían usar para modificar o mejorar los sabores sabrosos de la siguiente lista de composiciones comestibles, ya sea individualmente o en todas las combinaciones razonables o mezclas de los mismos:

Una o más confituras, confitura de chocolate, tabletas, tabletas de chocolate, selflines/softlines empaquetados, surtidos en caja, surtidos estándar en caja, miniaturas enrolladas, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otras confituras de chocolate, mentas, mentas estándar, mentas intensas, dulces cocidos, pastillas, gomas, gelatinas y masticables, toffees, caramelos y turrone, confituras de productos médicos, piruletas, regaliz, otras confituras azucaradas, chicles, chicles masticables, chicles azucarados, chicles sin azúcar, chicles funcionales, chicles

de bomba, pan, pan envasado/industrial, pan sin envasar/artesanal, bizcochos, pasteles, pasteles envasados/industrial, pasteles sin envasar/artesanal, galletas, galletas recubiertas de chocolate, galletas sandwich, galletas rellenas, galletas saborizadas y galletas saladas, sustitutos del pan, cereales para el desayuno, cereales rte, cereales para desayuno familiar, copos, muesli, otros cereales rte, cereales para el desayuno de los niños, cereales calientes, helados, helado de consumo impulsivo, una porción de helado de leche, una porción de helado de agua, helado de leche de paquete múltiple, helado de agua de paquete múltiple, helado para llevar a casa, helado de leche para llevar a casa, postres de helado, helado a granel, helado de agua para llevar a casa, yogurt congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche larga vida/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche entera de larga duración/uhf, leche semidesnatada larga duración/uhf, leche descremada de larga duración/uhf, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche entera condensada/evaporada, leche condensada saborizada y funcional, bebidas de leche saborizadas, bebidas de leche saborizadas solo lácteas, bebidas de leche saborizadas con jugo de frutas, leche de soja, bebidas de leche agria, bebidas lácteas fermentadas, cremas para el café, leche en polvo, bebidas de leche en polvo saborizadas, crema, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no para untar, queso sin procesar, queso sin procesar para untar, queso duro, queso duro envasado, queso duro sin envasar, yogurt, yogurt entero/natural, yogurt saborizado, yogurt con frutas, yogurt probiótico, yogurt para beber, yogurt para beber regular, yogurt para beber probiótico, postres refrigerados y estables, postres a base de lácteos, postres a base de soja, refrigerios refrigerados, queso frais y quark, queso frais y quark entero, queso frais y quark saborizado, queso salado frais y quark, bocadillos dulces y salados, bocadillos de frutas, papas fritas/crujientes, bocadillos extruidos, tortilla/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros bocadillos dulces y salados, barras de bocadillos, barras de granola, barras de desayuno, barras energéticas, barras de frutas, otras barras de refrigerios, productos sustitutivos de comidas, productos adelgazantes, bebidas de convalecencia, comidas preparadas, comidas preparadas enlatadas, comidas preparadas congeladas, comidas preparadas secas, comidas preparadas refrigeradas, mezclas para la cena, pizza congelada, pizza fría, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa fría, sopa uhf, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta fría/fresca, fideos, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos para taza/tazón, bolsa de fideos instantáneos, fideos refrigerados, fideos snack, comida enlatada, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/mariscos enlatados, vegetales enlatados, tomates enlatados, frijoles enlatados, fruta enlatada, comidas preparadas enlatadas, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas congeladas, pescado/mariscos procesados congelados, vegetales procesados congelados, sustitutos de carne congelada, papas congeladas, papas fritas al horno, otros productos de papa al horno, papas congeladas que no son de horno, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas preparadas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas de postres, comidas preparadas secas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, pescado/productos pesqueros refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado recubierto refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, comidas preparadas refrigeradas, pizza refrigerada, refrigerado arriba, pasta fresca/refrigerada, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite de vegetales y semilla, grasas de cocina, mantequilla, margarina, aceites y grasas para untar, aceites y grasas para untar funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubitos de caldo/caldo, cubitos de caldo, gránulos de gravy, caldos y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en polvo, salsa de tomate, mayonesa, mayonesa regular, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas normales, aderezos para ensaladas bajos en grasa, vinagretas, salsas, productos en escabeche, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos para bebés, Fórmula de leche, Fórmula de leche estándar, Fórmula de leche de continuación, Fórmula de leche para niños pequeños, Fórmula de leche hipoalergénica, alimentos preparados para bebés, alimentos secos para bebés, otros alimentos para bebés, productos para untar, mermeladas y conservas, miel, productos de chocolate para untar, productos para untar a base de nueces y productos para untar a base de levadura.

Preferentemente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar para modificar o mejorar el sabor sabroso de uno o más de los siguientes subgéneros de composiciones comestibles: confituras, productos de panadería, helados, productos lácteos, bocadillos sabrosos, barras de bocadillos, productos de reemplazo de comidas, comidas preparadas, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos para bebés o productos para untar, o una mezcla de los mismos.

En general, se producirá una composición ingerible que contenga una cantidad suficiente de al menos un compuesto dentro del ámbito de la Fórmula (I) o sus diversos subgéneros que se describieron anteriormente para producir una composición que tenga las características que se desean de sabor o gusto tales como características de sabor "sabroso".

Típicamente, al menos una cantidad que modula el sabor sabroso, de uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) se agregará al producto comestible, de modo que el producto comestible que se modificó con sabor sabroso tenga un sabor sabroso aumentado en comparación con el producto comestible que se preparó sin el compuesto de la Fórmula (I), según lo que juzgaron los seres humanos o animales en general, o en el caso de las pruebas de formulaciones, según lo que juzgaron la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor de seres humanos, a través de los procedimientos descritos en otra parte en la presente memoria.

La concentración del agente saborizante sabroso necesaria para modular o mejorar el sabor del producto o composición comestible, por supuesto, variará en función de muchas variables, que incluye el tipo específico de composición ingerible, qué compuestos sabrosos ya están presentes y las concentraciones de los mimos, la cantidad de MSG ya presente, y el efecto potenciador del compuesto particular sobre dichos compuestos sabrosos. Como se señaló, una aplicación significativa de los compuestos de la Fórmula (I) es para modular (inducir, potenciar o inhibir) los sabores sabrosos u otras propiedades gustativas de otros sabores sabrosos naturales o sintéticos, especialmente MSG. Se puede emplear una amplia gama de concentraciones de los compuestos de la Fórmula (I) para proporcionar dicha mejora del sabor sabroso, es decir, de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o rangos alternativos más estrechos de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

Los ejemplos de alimentos y bebidas en los que se pueden incorporar compuestos de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, la categoría de sopa húmeda, la categoría de alimentos deshidratados y culinarios, la categoría de bebidas, la categoría de alimentos congelados, la categoría de alimentos para refrigerios y las condimentos o mezclas de condimentos.

"Categoría de sopa húmeda" se refiere a las sopas húmedas/líquidas independientemente de la concentración o el recipiente, incluidas las sopas congeladas. Para el propósito de esta definición, sopa (s) significa un alimento que se prepara a partir de carnes, aves, pescado, verduras, granos, frutas y otros ingredientes, que se cocinan en un líquido que puede incluir fragmentos visibles de todos o algunos de estos ingredientes. Puede ser clara (como un caldo) o espesa (como una sopa de pescado), suave, en puré o grueso, lista para servir, semi-condensada o condensada y se puede servir caliente o fría, como un primer plato o como el plato principal de una comida o como un aperitivo entre comidas (se puede sorber como una bebida). La sopa se puede usar como ingrediente para la preparación de otros componentes de comida y puede variar desde caldos (consomé) hasta salsas (cremas o sopas a base de queso).

"Categoría de alimentos deshidratados y culinarios" significa: (i) Cocinar los productos auxiliares tales como: polvos, granulados, pastas, productos líquidos concentrados, que incluyen concentrados de caldo, caldo y productos similares al caldo en cubitos prensados, tabletas o en forma granulada o en polvo, que se venden por separado como un producto terminado o como un ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas de recetas (independientemente de la tecnología); (ii) Productos de soluciones para comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas congeladas, que incluyen mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas deshidratadas listas para cocinar, platos de preparaciones deshidratadas o a temperatura ambiente listos para hacer, comidas y platos principales individuales que incluyen platos de pastas, papas y arroces; y (iii) Productos de decoración de comidas tales como: condimentos, marinadas, aderezos para ensaladas, recubrimientos para ensaladas, salsas para mojar, empanizados, mezclas de rebozado, productos para untar estables en estantes, salsas para barbacoas, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, que incluyen mezclas de recetas para ensaladas, que se venden como un producto terminado o como un ingrediente dentro de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

"Categoría de bebidas" se refiere a bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, que incluyen, pero no están limitados a, bebidas alcohólicas y no alcohólicas listas para beber y en polvo.

Otros ejemplos de alimentos y bebidas en los que se pueden incorporar compuestos de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, por ejemplo, gaseosas, jugos de frutas o verduras, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, productos de confitería, por ejemplo, pasteles, galletas, pasteles, dulces, gomas de mascar, gelatinas, helados, sorbetes, pudines, mermeladas, jaleas, aderezos para ensaladas y otros condimentos, cereales y otros alimentos para el desayuno, frutas enlatadas y salsas de frutas y similares.

Además, los compuestos en cuestión se pueden usar en preparaciones de sabor para agregar a alimentos y bebidas. En casos preferidos, la composición comprenderá otro sabor o modificador de sabor tal como un saborizante sabroso.

En consecuencia, en algunas realizaciones, las invenciones se refieren a procedimientos para modular el sabor sabroso de un producto comestible que comprende:

a) proporcionar al menos un producto comestible, o un precursor del mismo, y

i. combinar el producto comestible o precursor del mismo con al menos una cantidad que module el sabor sabroso de al menos un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal comestiblemente aceptable del mismo, para formar un producto comestible modificado.

La invención también se refiere a los productos comestibles que se modifican y producen por tales procedimientos, y procedimientos similares para producir productos comestibles que se conocen bien por los expertos en la técnica, especialmente si tales composiciones comprenden MSG, y el compuesto se emplea como un potenciador del sabor sabroso para el MSG también está presente en la composición.

Los compuestos de amida de la Fórmula (I) y sus diversos subgéneros se pueden combinar o aplicar a los productos comestibles o medicinales o precursores de los mismos en cualquiera de las innumerables formas que conocen los

cocineros de todo el mundo, o los productores de productos comestibles o medicinales. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) se podrían disolver o dispersar en uno de los muchos líquidos, sólidos u otros vehículos comestibles aceptables conocidos, como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o vegetales, vinagre, escabeches, cerveza, vino, emulsiones de agua natural/grasa como leche o leche condensada, aceites y mantecas comestibles, ácidos grasos, ciertos oligómeros de propilenglicol de bajo peso molecular, ésteres de glicerilo de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de tales sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales como cloruro de sodio, harinas vegetales, disolventes como etanol, diluyentes comestibles sólidos como polvos o harinas vegetales y similares, y luego se combinan con precursores de los productos comestibles o medicinales, o se aplican directamente a los productos comestibles o medicinales.

10 **Elaboración de los compuestos de heteroarilo unidos de la Fórmula (I)**

Los materiales de partida que se usaron en la preparación de los compuestos de la invención, es decir, las diversas subclases estructurales y especies de los compuestos de los precursores sintéticos de los compuestos de heteroarilo unidos de la Fórmula (I), especialmente, los ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos benzoico, isocianatos y varias aminas, anilinas, aminoácidos, etc., frecuentemente son compuestos conocidos, o se pueden sintetizar por procedimientos conocidos descritos en la literatura, o están disponibles comercialmente de varias fuentes bien conocidas para aquellos con experiencia en la técnica, tales como por ejemplo, Sigma–Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri Estados Unidos y sus filiales Fluka y Riedel–de Haën, en sus otras varias oficinas en todo el mundo, y otros proveedores de sustancias químicas bien conocidos tales como Fisher Scientific, TCI America de Filadelfia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de San Francisco Sur, CA, y ASDI Biosciences de Newark, DE.

Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede llevar a cabo fácilmente la síntesis de muchos materiales de partida y las manipulaciones posteriores sin orientación adicional, es decir, está bien dentro del ámbito y la práctica del experto llevar a cabo muchas manipulaciones deseadas. Estas incluyen la reducción de compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación, saponificación, nitraciones, hidrogenaciones, animación reductora y similares. Estas manipulaciones se discuten en textos estándares tales como Advanced Organic Chemistry de March (3ra Edición, 1985, Wiley–Interscience, Nueva York),, Reagents for Organic Synthesis de Feiser y Feiser, y en los varios volúmenes y ediciones de Methoden der Organischen Chemie (Houben–Weyl), y similares. Muchos procedimientos generales para la preparación de materiales de partida que comprenden anillos heterocíclicos, heteroarilo, y arilo sustituidos de varias maneras (los precursores de Ar, hAr^1 , y/o hAr^2) se pueden encontrar en Methoden der Organischen Chemie (Houben–Weyl), cuyos distintos volúmenes y ediciones están disponibles de Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

El experto en la técnica apreciará fácilmente además que determinadas reacciones se llevan a cabo mejor cuando hay otra funcionalidad enmascarada o protegida en la molécula, evitando así cualquier reacción secundaria indeseable y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Habitualmente, el experto en la técnica utiliza grupos protectores para conseguir tales aumentos de los rendimientos o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y se encuentran también dentro del ámbito de los expertos en la materia. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed., John Wiley & Sons (1999).

Las siguientes abreviaturas que se utilizadn en los ejemplos y en otras partes en la presente memoria tienen los significados indicados:

CH₃CN = Acetonitrilo

CHCl₃ = Cloroformo

DIC = N,N'–Diisopropilcarbodiimida

DIPEA = Diisopropiletilamina

DMAP = 4–(dimetilamino)piridina

DMF= N,N–dimetilformamida

EDCI = hidrocloreuro de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida

DCM = Diclorometano

ESIMS = Espectrometría de masas por pulverización electrónica

E t₃N = trietilamina

EtOAc = Acetato de etilo

EtOH = Alcohol etílico

Fmoc = N-(9-fluorenilmetoxycarbonilo-

HCl = Ácido hidroclorehídrico

H₂SO₄ = Ácido sulfúrico

5 HOBt = 1-Hidroxibenzotriazol

MeOH = Alcohol metílico

MgSO₄ = Sulfato de Magnesio

NaHCO₃ = Bicarbonato de sodio

NaOH = Hidróxido de sodio

10 Na₂SO₄ = Sulfato de sodio

Ph = Fenilo

t.a.= temperatura ambiente

SPOS = síntesis orgánica en fase sólida

THF = tetrahidrofurano

15 TLC = cromatografía de capa fina

Abreviaturas de grupos alquilo

Me = metilo

Et = etilo

n-Pr = propilo normal

20 i-Pr = isopropilo

n-Bu = butilo normal

i-Bu = isobutilo

t-Bu = butilo terciario

s-Bu = butilo secundario

25 n-Pen = pentilo normal

i-Pen = isopentilo

n-Hex = hexilo normal

i-Hex = isohexilo

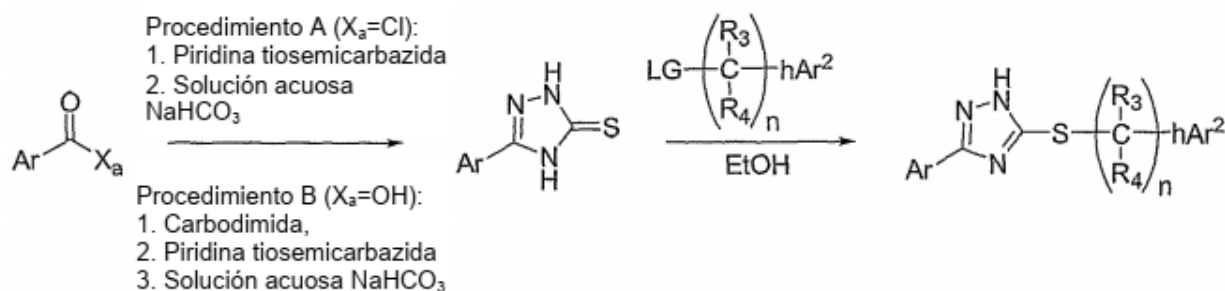
Abreviaciones de reactivos compatibles con polímeros

30 PS-Trisamina = Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno

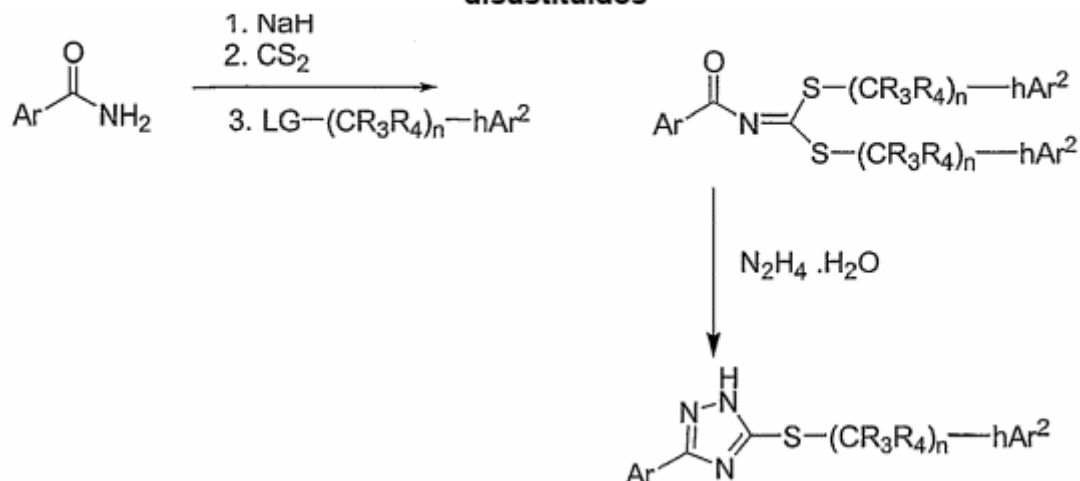
PS-NCO = poliestireno de metilisocianato

PS-TsNHNH₂ = toluensulfonilhidrazona poliestireno

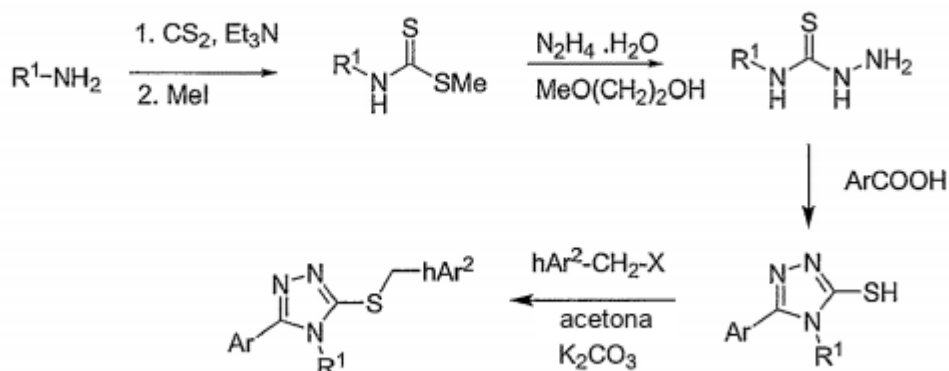
Ejemplos de procedimientos de preparación de los compuestos de heteroarilo de la Fórmula (I)

Esquema 1A- Procedimientos de preparación de 1H-1,2,4-triazoles-3,5-disustituidos

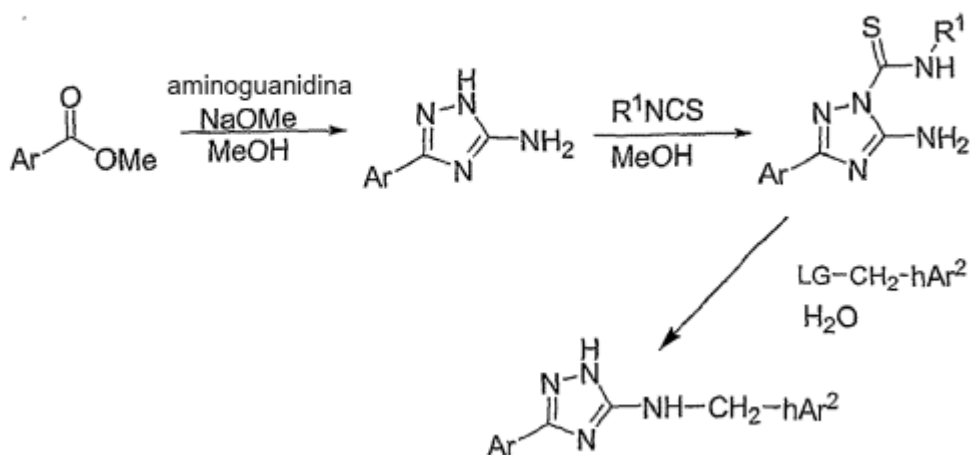
5 Como se muestra en el Esquema 1A, los derivados de ácido carboxílico del radical Ar se pueden activar por conversión a cloruros ácidos (PROCEDIMIENTO A) o ésteres de carbodiimida (PROCEDIMIENTO B), que reaccionan con tiosemicarbazida lo que proporciona tiones de triazol intermedios que pueden reaccionar con derivados de alquilo sustituidos de hAr^2 que comprende grupos salientes adecuados ("LG" tales como cloruros, bromuros, yoduros, tosilatos y similares) para proporcionar derivados de triazol que tienen estructuras que están dentro del ámbito de la Fórmula (I).

Esquema 1B- Procedimiento alternativo de preparación de 1H-1,2,4-triazoles-3,5-disustituidos

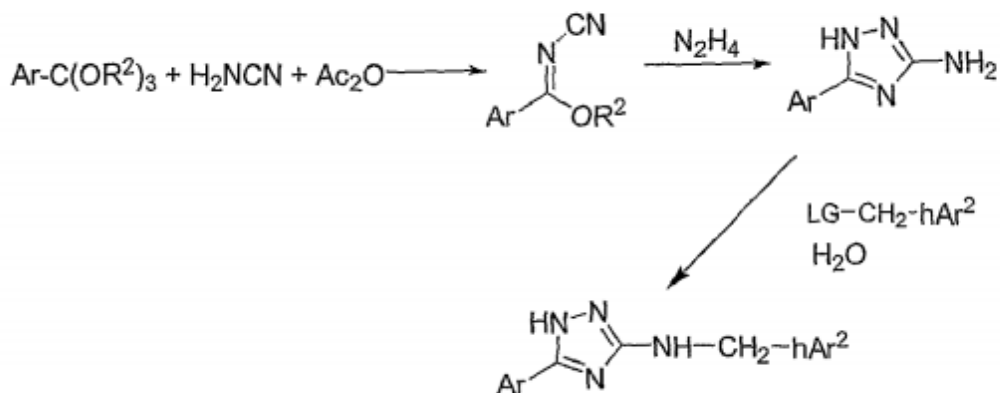
10 Como se muestra en el esquema 1B, los derivados de 1,2,4-triazol (I) se pueden preparar alternativamente en dos pasos a partir de precursores de amida del anillo Ar mediante tratamiento con bases fuertes, disulfuro de carbono y un precursor electrófilo del radical hAr^2 para formar un acilcarbonoditioimidato intermedio, que en presencia de hidrazina se convierte en el producto de triazol deseado. (Véase M. Sato y otros, Synthesis, 7, 1981, 554-557).

Esquema 1C- Procedimiento de preparación de 4H-1,2,4-triazoles-3,4,5-trisustituídos

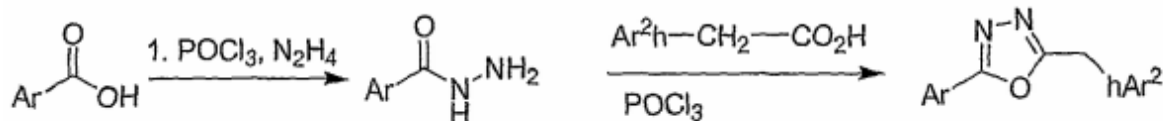
5 Como se muestra en el esquema 1C, se puede obtener un triazol N-sustituído dentro del ámbito de la Fórmula (I) en un procedimiento de varios pasos a partir de un precursor de amina del sustituyente N para el triazol, mediante tratamiento con disulfuro de carbono y yoduro de metilo para proporcionar un ditiocarbamato, que puede reaccionar con hidrazina para proporcionar una tiosemicarbazida, que se puede condensar con un precursor de ácido carboxílico de Ar, para dar mercaptotriazol cíclico que se puede alquilar usando precursores electrofílicos apropiados de hAr², tal como un yoduro de alquilo. (Véase Ashton y otros, J. Med. Chem 1992, 35, 2.103–2.112).

Esquema 1D- Procedimiento de preparación de 5-amino-1,2,4-triazoles

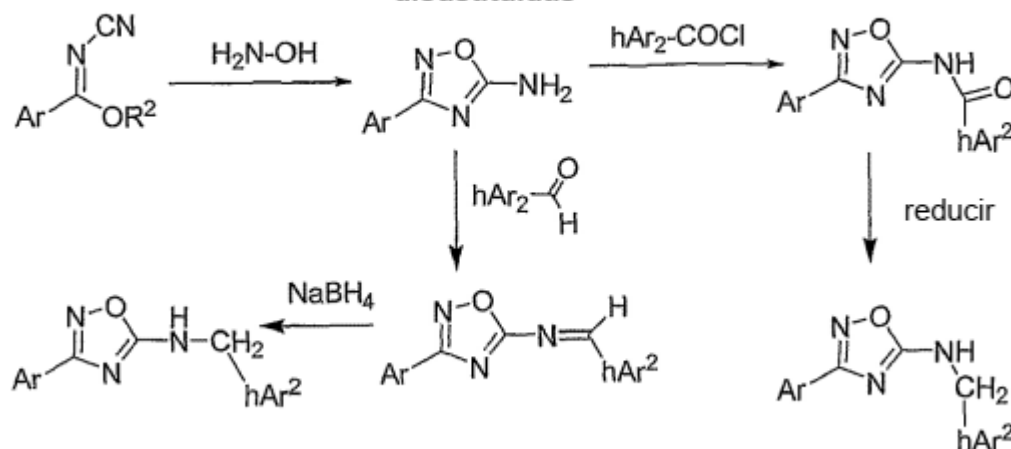
10 Como se muestra en el esquema 1D, se pueden preparar derivados de 5-amino-1,2,4-triazol en dos pasos a partir de precursores de metiléster de Ar, mediante reacción con guanidina en condiciones básicas proporcionando un intermedio de 5-amino-triazol que reacciona con electrófilos tales como isotiocianatos para proporcionar un compuesto de N-tioacil triazol, que luego se puede condensar con un precursor electrofílico de hAr² y puede hidrolizarlo. (Véase Y. Naito y otros, J. Med. Chem 39, 15, 1996, 3019–3029).

Esquema 1E- Procedimiento alternativo de preparación de 2H-1,2,4-triazoles-3-aminas

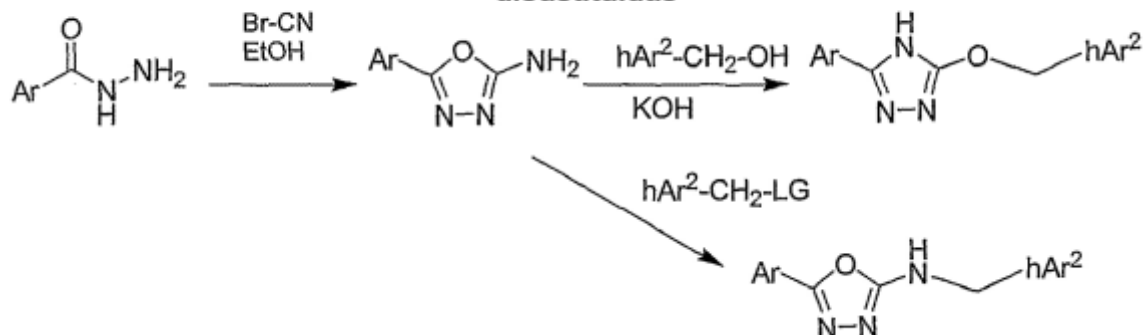
Como se muestra en el esquema 1E, los derivados 5-amino-1,2,4-triazol (I) se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar precursores ortoéster de Ar con cianoamina y anhídrido acético para proporcionar un N-cianomidato que luego reacciona con hidrazina para proporcionar el 3-aminotetrazol, que puede reaccionar con precursores electrofílicos de hAr². (Véase K.R. Husfmann y otros, J. Org. Chem 28, 1963, 1816-1821).

Esquema 2A- Procedimiento de preparación de 1,3,4-oxadiazoles-2,5 disustituidos

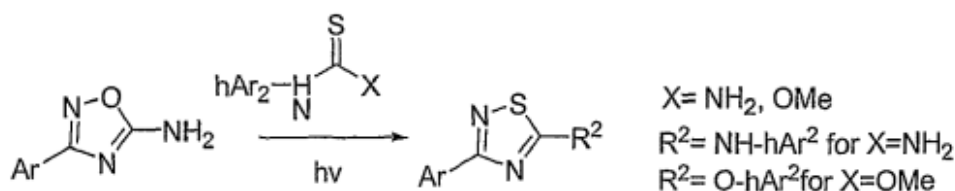
Como se muestra en el esquema 2A, se pueden preparar 1,3,4-oxadiazoles (I) a partir de precursores hidrazida de Ar y precursores de cloruros de ácido de hAr². (Véase B.G. Szczepankiewicz y otros, J. Med Chem. 2001, 44, 4416-4430).

Esquema 2B- Procedimiento de preparación de 1-1,2,4-oxadiazol-5-aminas-N,3 disustituidas

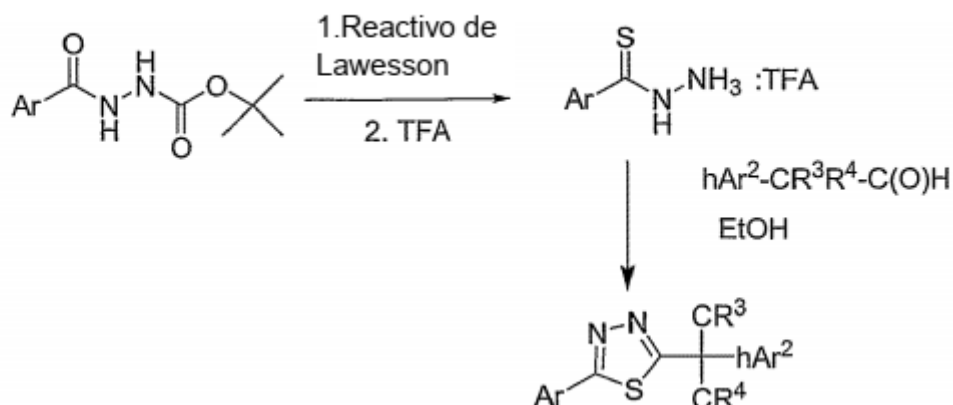
Como se muestra en el esquema 2B, los N-cianomidatos (preparados como se muestra arriba en el Esquema 1E) reaccionan con hidroxilamina proporcionando 5-amino-1,2,4-oxadiazoles (II) que se pueden alquilar o acilar para dar N,3-disustituido 1-1,2,4-oxadiazol-5-aminas. (Véase K.R. Husfmann y otros, J. Org. Chem 28, 1963, 1816-1821).

Esquema 2C- Procedimiento de preparación de 1-1,2,4-oxadiazol-5-aminas-N,3 disustituidas

Como se muestra en el esquema 2C, los precursores de hidrazida de Ar se pueden tratar con bromuro de cianógeno en EtOH para proporcionar 1,3,4-oxadiazolilaminas que se pueden convertir en triazoles u oxadiazoles sustituidos dentro del ámbito de los compuestos de la Fórmula (I). Véase publicación de patente PCT WO 02/078696 de Marino y otros, página 14, publicado el 10 de octubre de 2002.

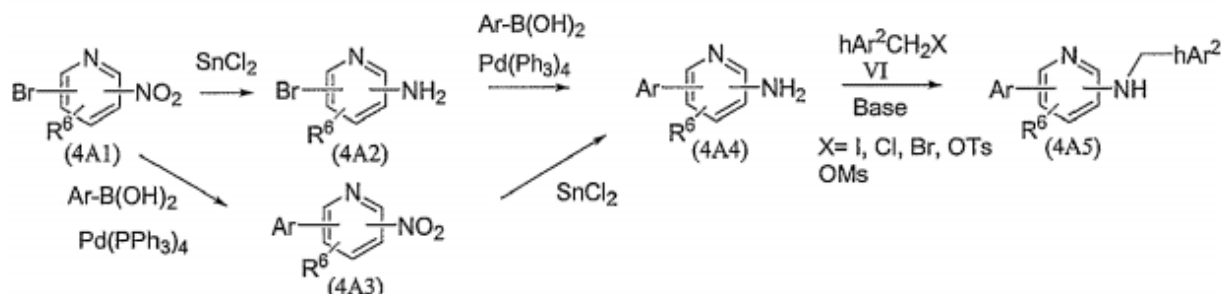
Esquema 3A- Procedimiento de preparación de 1,2,4-tiadiazol-5-aminas-N,3 disustituidas

Como se muestra en el esquema 3A oxadiazol intermedio (Véase preparación en el Esquema 2B) se puede reorganizar con nucleófilos de azufre bajo irradiación UV para proporcionar 1,2,4-tiadiazol-5-aminas. (Véase N. Vivona y otros, Tetrahedron 53,37,1997, 12629–12636).

Esquema 3B- Procedimiento de preparación de 1,3,4-tiadiazoles-2,5 disustituidos

Como se muestra en el esquema 3B, se pueden preparar 1,3,4-tiadiazoles haciendo reaccionar hidrazidas protegidas con BOC con reactivo de Lawesson en presencia de ácido trifluoroacético, para formar tiohidrazidas, que reaccionan con aldehídos sustituidos por ciclación espontánea. (Véase B.G. Szczepankiewicz y otros, J. Med Chem. 2001, 44, 4416–4430).

Esquema 4A- Elaboración de compuestos de Fórmula (I) que comprenden anillos hAr¹ de Aminopiridina, Pirimidina y Pirazina:



Muchas bromo-nitro piridinas sustituidas y no sustituidas, tales como el compuesto (4A1) en el Esquema 4A, están disponibles comercialmente, o se sintetizan fácilmente mediante procedimientos que se conocen bien por los expertos en la técnica. Reducción de los grupos nitro de compuestos (4A1) mediante diversos procedimientos, que incluye el tratamiento con SnCl₂, puede proporcionar las aminopiridinas (4A2). Alternativamente, muchas aminopiridinas (4A2) también están disponibles comercialmente.

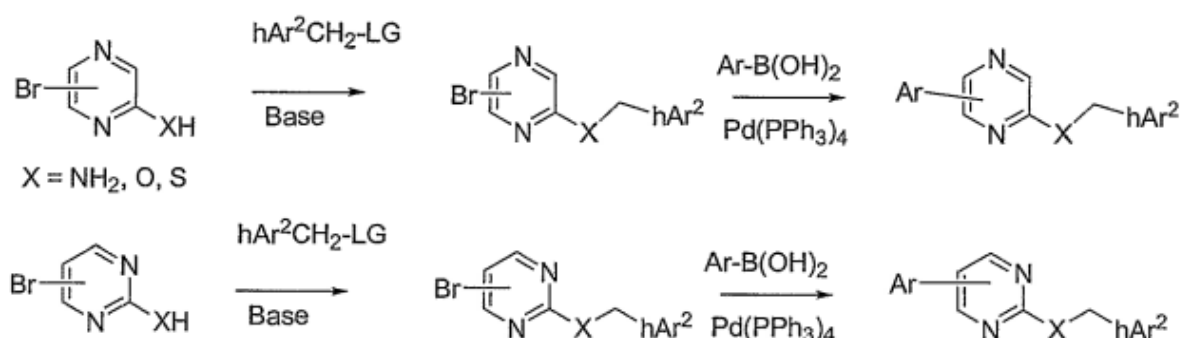
Las bromopiridinas tales como (4A2) o (piridinas similares que comprenden sustituyentes triflato) se pueden usar para el acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio con precursores de ácido arilborónico del anillo Ar de los compuestos de la Fórmula (I), para proporcionar la piridina aromática acoplada (4A4). La preparación de los ácidos aril borónicos que se requieren y los procedimientos para el acoplamiento de Suzuki se conocen bien en la técnica y se divulgan, por ejemplo, por Suzuki, Pure & Applied Chem., 66:213–222 (1994), Miyaura y Suzuki, Chem. Apocalipsis 95:2457–2483 (1995), Watanabe, Miyaura y Suzuki, Synlett. 207–210 (1992), Littke y Fu, Angew. Chem. Int. Ed., 37:3387–3388 (1998), Indolese, Tetrahedron Letters, 38:3513–3516 (1997), Firooznia, y otros, Tetrahedron Letters 40:213–216 (1999) y Darses y otros, Bull. Soc. Chim. Fr. 133:1095–1102 (1996).

La piridina aromática acoplada (4A4) se puede tratar con una base y un agente alquilante como, por ejemplo VI, para proporcionar el precursor electrofílico derivado de piridina de hAr², para producir compuestos de la Fórmula (I).

Alternativamente, el intermedio amino (4A4) se puede preparar mediante el primer acoplamiento de Suzuki de la bromo-nitro-piridina (4A1) con un ácido aril borónico, y luego la reducción del grupo nitro, para proporcionar el compuesto de amina (4A3). Una serie análoga de reacciones en el que el grupo NH₂ del compuesto (4A2) se reemplaza por un grupo hidroxilo o sulfhidrilo, o un derivado protegido del mismo, luego se somete a acoplamiento y alquilación de Suzuki, y la oxidación opcional de los análogos de azufre con perácidos orgánicos, proporciona una ruta sintética lista para los compuestos de la Fórmula (I) en el que X es O, S, SO, o SO₂.

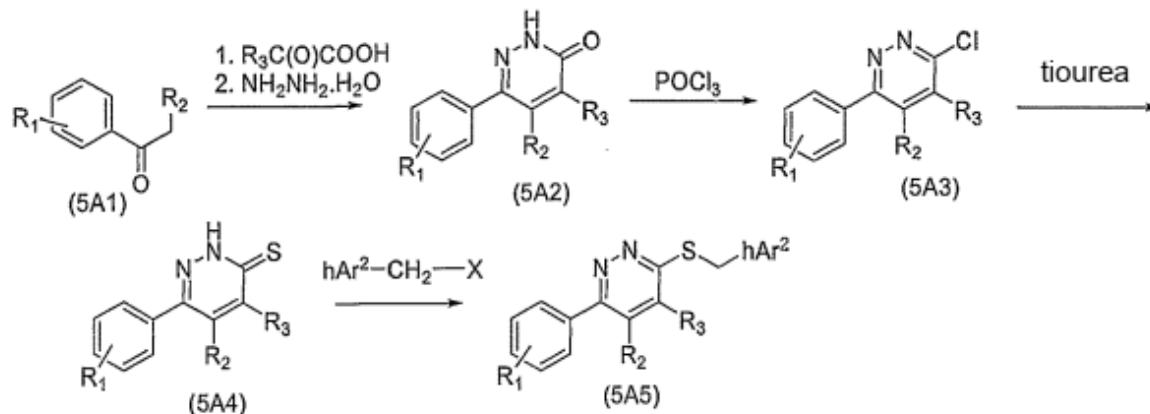
De manera similar, el comienzo de la síntesis de derivados de pirimidina y pirazina a partir de bromo amino pirimidinas o piridinas disponibles comercialmente se puede realizar de forma análoga a las reacciones que se describen anteriormente, o de acuerdo con el Esquema 4B como se muestra a continuación:

Esquema 4B



Los materiales de partida de bromo piridina o pirazina que están fácilmente disponibles se pueden alquilar mediante precursores electrofílicos de hAr^2 y una base para proporcionar intermediarios sintéticos con uniones a hAr^1 y radicales hAr^2 , que a su vez pueden sufrir el acoplamiento de Suzuki con un precursor del ácido arilborónico de Ar para proporcionar los compuestos deseados de piridina y pirazina de la Fórmula (I).

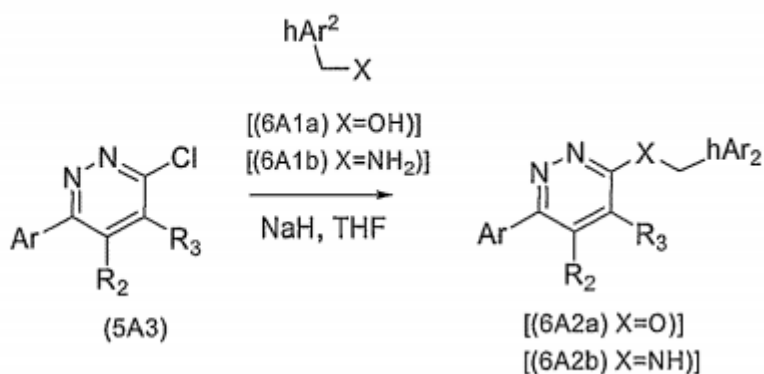
Esquema 5- Procedimiento de Preparación de Piridazinas-3-(arilitio) opcionalmente sustituidas



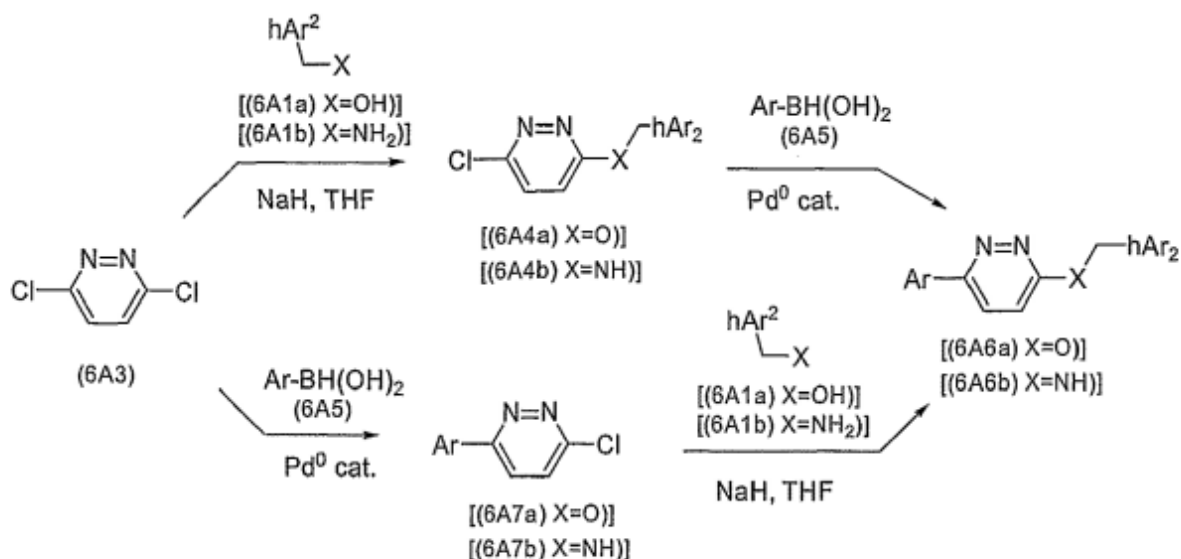
Como se muestra en el Esquema 5, las 3-(arilitio)piridazinas (5A5) se pueden preparar en varios pasos mediante condensación de precursores de acetofenona deseables sustituidos del grupo Ar (5A1) con α -cetoácidos para dar un intermediario cetoácido acíclico, que luego se condensa con hidrazina para producir un producto de ciclación (5A2), que es precursor de hAr^1 . (5A2) se puede tratar con $POCl_3$ para producir el monoclورو cíclico intermedio (5A3), que puede reaccionar con tiourea para proporcionar tionas cíclicas de la Fórmula (5A4), que luego son precursores de agentes alquilantes de hAr^2 , tales como haluros, tosilatos y similares, dando el 3-(arilitio)piridazinas (5A5) deseado. Véase J. Med. Chem. 2001, 44, 2707–2718 (J.-M. Contreras); y Molecules, 2003, 8, 322–332 (G.H. Sayed).

Esquema 6 – Procedimiento de preparación de piridazinas sustituidas opcionalmente con 3-(ariloxi) o 3(arilamino)

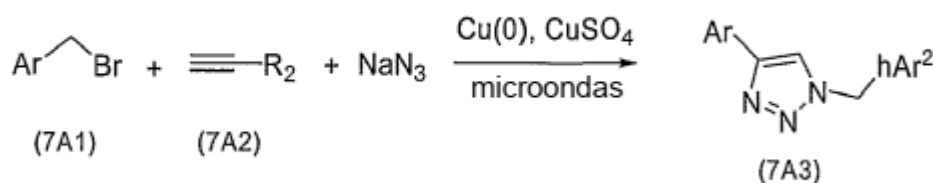
Esquema 6A- Preparación de piridazinas opcionalmente sustituidas:



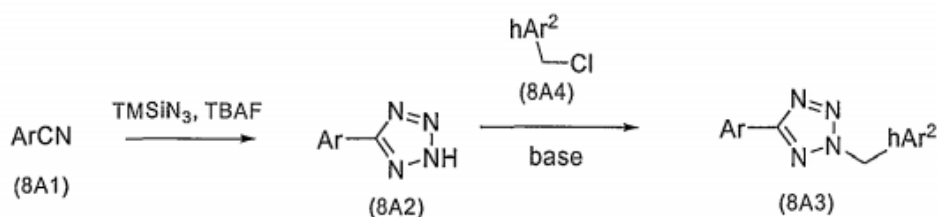
Como se muestra en el esquema 6A, la cloropiridazina (5A3) (véase esquema 5) se puede convertir en el (6A2a) o (6A2b) opcionalmente sustituido al reaccionar con el alcohol primario correspondiente (6A1a) o la amina (6A1b), véase J. Med. Chem. 2001, 44, 2707–2718 (J.-M. Contreras);

Esquema 6B- Preparación de piridazinas no sustituidas:

Como se muestra en el esquema 6B, se pueden preparar piridazinas no sustituidas (6A6a) y (6A6b) a partir de la dicloropiridazina simétrica (6A3) mediante tratamiento con el alcohol correspondiente (6A1a) o amina (6A1b) seguido de acoplamiento de Suzuki en presencia del ácido borónico (6A5). Alternativamente, las piridazinas no sustituidas (6A6a) y (6A6b) se pueden acoplar primero al ácido borónico (6A5) para proporcionar las cloropiridazinas (6A7a) y (6A7b) que se pueden tratar con el alcohol (6A1a) o la amina (6A1b) para proporcionar las piridazinas correspondientes (6A6a) y (6A6b).

Esquema 7- Procedimiento de Preparación de 1,2,3-triazoles-1,4 disustituídos:

Como se muestra en el esquema 7, se pueden preparar 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos (7A3) usando una reacción de tres componentes asistida por microondas a partir de haluro de alquilo (7A1), azida de sodio y alquino (7A2), véase P. Appukkuttan y otros Org. Lett. 2004, 6, 23, 4223-4225.

Esquema 8- Procedimiento de preparación de 2H-tetrazoles-2,5 disustituídos

Como se muestra en el esquema 8, se puede preparar 2H-tetrazol-2,5-disustituído (8A3) a partir del nitrilo (8A1) haciendo reaccionar con trimetilsilil azida (TMSiN₃) y bromuro de tetrabutilamonio (TBAF) Véase D. Amantini J. Org.

Chem. 2004, 69,8, 2896–2898, proporcionando el intermediario de tetrazol (8A2) que se puede alquilar con los haluros de alquilo (8A4), véase J.R. Maxwell, J. Med. Chem. 1984,27, 1565–1570.

Los esquemas de ejemplo anteriores y la técnica citada se proporcionan para la guía del lector, y representan procedimientos ejemplares para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) que se divulgan en la presente memoria. Los esquemas que se relacionan con los compuestos que no se incluyen en las reivindicaciones son para referencia. Los procedimientos citados anteriormente no son limitantes, y será evidente para un experto en la técnica que se pueden emplear otras estrategias sintéticas y/o modificaciones de los esquemas que se divulgan anteriormente para la preparación de compuestos de la Fórmula (I). Dichos procedimientos incluyen específicamente químicos basados en fase sólida, incluida la química combinatoria. Por lo tanto, el experto en la técnica está completamente equipado para la preparación de los compuestos necesarios y/o reivindicados mediante los procedimientos dados en los tratados y la literatura citados, y esta divulgación. El experto en la técnica que recibe la literatura y esta divulgación está bien equipado para la preparación de cualquiera de los materiales de partida necesarios y/o compuestos reivindicados. Sin embargo, en algunos de los ejemplos que se citan a continuación, los materiales de partida no estaban fácilmente disponibles y, por lo tanto, se sintetizaron y, por lo tanto, se ejemplifica la síntesis de los materiales de partida.

Medición de la actividad biológica de los compuestos de la invención

Se usaron tecnologías y ensayos basados en células, como los divulgados en los documentos WO 02/064631 y WO 03/001876 y publicación de patente de los Estados Unidos US 2003–0232407 A1 para seleccionar inicialmente una amplia variedad de clases de compuestos para la actividad agonista o antagonista de los receptores de sabor "sabroso" T1R1/T1R3, que se habían expresado en líneas celulares apropiadas. Una vez que se obtuvieron los "aciertos" iniciales para los compuestos seleccionados con tales líneas celulares, se usaron los mismos ensayos y también ciertos ensayos basados en células y/o receptores como instrumentos analíticos para medir la capacidad cuantitativa de los compuestos de la Fórmula (I) para mejorar el sabor sabroso de MSG, y se utilizaron para proporcionar datos empíricos para guiar un procedimiento iterativo de síntesis y prueba de variantes estructurales de los compuestos iniciales, en combinación con pruebas ocasionales de sabor en seres humanos de compuestos de especies de alto interés, para diseñar, probar e identificar géneros de compuestos y especies que tienen niveles aumentados y optimizados de las actividades biológicas deseadas.

Muchas realizaciones de las invenciones se refieren a la identificación de compuestos específicos y clases de los compuestos de amida de la Fórmula (IA) que modulan (aumentan o disminuyen) la actividad del receptor de sabor sabroso T1R1/T1R3 (preferentemente hT1R1/hT1R3) (receptor umami), solo o en combinación con otro compuesto que activa hT1R1/hT1R3, especialmente MSG. En particular, muchas realizaciones de la invención se refieren a los compuestos heteroarilo unidos de la Fórmula (I) que modulan la actividad de hT1R1/hT1R3 (receptor umami humano) *in vitro* y/o *in vivo*. En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) que modulan la percepción en el ser humano del sabor sabroso (umami), solo o en combinación con otro compuesto o saborizante, como MSG, cuando (1) uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) y (2) MSG se agregan a una composición comestible, con el resultado de que el sabor sabroso del MSG se mejore o multiplique, por lo que es necesario agregar menos MSG a las composiciones comestibles modificadas para producir el nivel deseado de sabor Umami/sabroso.

Ensayo de activación *in vitro* del receptor de sabor Umami hT1R1/hT1R3

Con el fin de identificar nuevos agentes saborizantes y potenciadores sabrosos, incluidos los compuestos con actividades agonistas y potenciadoras sabrosas (actividad dual), los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionaron en ensayos primarios y ensayos secundarios, incluyendo la respuesta a la dosis del compuesto y el ensayo de mejora. En un ensayo primario para la capacidad potencial de modular el sabor umami, se identifican los compuestos de la Fórmula (I) que pueden ser agentes saborizantes sabrosos por sí mismos o potenciadores del sabor de MSG y se dan puntuaciones de sus actividades como porcentaje de la intensidad máxima de MSG (%). En respuesta a la dosis compuesta, un EC₅₀ se calcula para reflejar la potencia del compuesto como un agonista o potenciador sabroso.

Una línea celular derivada, la HEK293 (Véase, por ejemplo, Chandrashekar, y otros, Cell (2000) 100:703–711) que expresa de forma estable Gα15 y hT1R1/hT1R3 bajo un promotor inducible (Véase el documento WO 03/001876 A2) se utilizó para identificar compuestos con sabrosas propiedades de sabor.

Los compuestos que cubre este documento se seleccionaron inicialmente en base a su actividad en la línea celular hT1R1 hT1R3–HEK293–Gα15. La actividad se determinó usando un ensayo de imagen fluorométrica automatizado en un instrumento FLIPR (Lector de placas de intensidad fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (ensayo designado FLIPR). Se sembraron células de un clon (designado clon I–17) en placas de 384 pocillos (a aproximadamente 48.000 células por pocillo) en un medio que contenía medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10 % suero bovino fetal dializado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 unidades/mL de penicilina G, 100 µg/mL de estreptomina (Invitrogen, Carlsbad, CA) y mifepristona 60 pM (para inducir la expresión de hT1R1/hT1R3), (Véase el documento WO 03/001876 A2). Las células I–17 se cultivaron durante 48 horas a 37 °C. Las células I–17 se cargaron con el colorante de calcio Fluo–3AM (Molecular Probes, Eugene, OR), 4 µM en una solución 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

realizó en el instrumento FLIPR y a temperatura ambiente mediante la adición de 25 μL de D-PBS suplementado con diferentes estímulos a concentraciones que corresponden al doble del nivel final deseado. La actividad del receptor se cuantificó determinando los aumentos máximos de fluorescencia (usando una excitación de 480 nm y emisión de 535 nm) después de la normalización a la intensidad de fluorescencia basal medida antes de la estimulación.

- 5 Para el análisis de dosis–respuestas, los estímulos se presentaron por duplicado a 10 concentraciones diferentes que van desde 1,5 nM a 30 μM . Las actividades se normalizaron a la respuesta obtenida con 60 mM de glutamato monosódico, una concentración que provoca la respuesta máxima del receptor. Las EC_{50} (concentración del compuesto que causa el 50 % de 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 al analizar los datos de dosis–respuesta utilizando un programa disponible comercialmente para análisis de regresión no lineal como GraphPad PRISM (San Diego, CA).

- 10 Para determinar la dependencia de hT1R1/hT1R3 para la respuesta celular a diferentes estímulos, los compuestos seleccionados se sometieron a un análisis similar en células I–17 que no habían sido inducidas para la expresión del receptor con mifepristona (designado como células I–17 no inducidas). Las células I–17 no inducidas no muestran ninguna respuesta funcional en el ensayo FLIPR al glutamato monosódico u otras sustancias de sabor sabroso. Los compuestos se presentaron a las células umami no inducidas a 10 μM o tres veces la estimulación máxima utilizada en el análisis de dosis–respuesta. Los compuestos que cubre este documento no muestran ninguna respuesta funcional cuando se usan células umami no inducidas en el ensayo FLIPR.

- 15 En algunos aspectos de la presente invención, una EC_{50} de menos de aproximadamente 10 mM es indicativo de compuestos que inducen la actividad T1R1/T1R3 y se considera un agonista sabroso. Preferentemente un agonista sabroso tendrá valores de EC_{50} menores que aproximadamente 1 mM; y más preferentemente tendrá valores de EC_{50} menores que aproximadamente 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 3 μM , 2 μM , 1 μM , 0,8 μM o 0,5 μM .

- 20 En los experimentos de ensayo de actividad de mejora del sabor umami, también se produce una "relación EC_{50} " medida de la eficacia con que los compuestos de amida de la invención mejoran el saborizante sabroso (típicamente MSG) que ya está en una solución de prueba. Se ejecuta una serie de mediciones de dosis respuesta en soluciones que comprenden solo MSG, luego se ejecuta una segunda dosis respuesta con MSG en combinación con cantidades predeterminadas de un compuesto candidato de la Fórmula (I) al mismo tiempo.

- 25 En este ensayo, se presentaron concentraciones crecientes de glutamato monosódico (que van desde 12 μM a 81 mM), por duplicado, en presencia o ausencia de una concentración fija del compuesto de prueba. Las concentraciones típicas de compuestos que se ensayaron 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 la Fórmula (I) para mejorar el receptor se determinó calculando la magnitud de un cambio en el EC_{50} para glutamato monosódico. La mejora se definió como una relación (EC_{50}R) correspondiente a la EC_{50} de glutamato monosódico, que se determina en ausencia del compuesto de prueba, dividido por la EC_{50} de glutamato monosódico, que se determina en presencia del compuesto de prueba. Los compuestos que exhiben $\text{EC}_{50}\text{R} > 2,0$ se consideraron potenciadores.

Dicho alternativamente, "la relación EC_{50} " en comparación con MSG se calcula en base a las siguientes definiciones:

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

en las que "[compuesto]" se refiere a la concentración del compuesto de la Fórmula (I) que se usa para provocar (o aumentar o potenciar) la respuesta a la dosis de MSG.

- 40 Cabe señalar que la relación EC_{50} que se mide puede depender algo de la concentración del propio compuesto. Los potenciadores sabrosos preferidos tendrían una alta relación EC_{50} frente a MSG a una baja concentración del compuesto utilizado. Preferentemente los experimentos de relación EC_{50} se realizan para medir la mejora de umami a una concentración de un compuesto de la Fórmula (I) entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,1 μM , o preferentemente a 1,0 μM o 3,0 μM .

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

- 50 En un aspecto, la extensión de la modulación sabrosa de un compuesto particular se evalúa en base a su efecto sobre la activación de MSG de T1R1/T1R3 *in vitro*. Se anticipa que se pueden diseñar ensayos similares utilizando otros compuestos conocidos por activar el receptor T1R1/T1R3.

Se ha demostrado que compuestos específicos y clases genéricas de compuestos que modulan hT1R1/hT1R3 en base a las relaciones evaluadas de su EC_{50} de acuerdo con la fórmula anterior se identificaron en la descripción detallada de la invención, los ejemplos y las reivindicaciones.

Los procedimientos utilizados para la prueba del sabor en seres humanos de los compuestos umami/sabrosos de la Fórmula (I) se describen a continuación. También se describen a continuación ensayos de actividad comparables de EC₅₀ de los compuestos de la Fórmula (I) para el receptor agonista dulce y/o la percepción del sabor dulce en seres humanos.

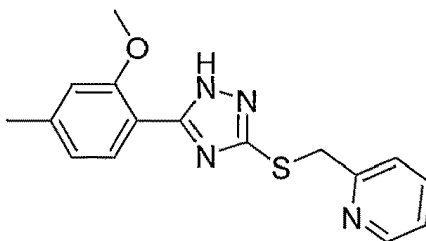
5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar una variedad de realizaciones ejemplares de la invención y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. Los ejemplos relacionados con compuestos que no se incluyen en las reivindicaciones son para referencia.

Para el propósito de este documento, los compuestos divulgados individualmente en los siguientes Ejemplos del 1-12 y las Tablas A y B correspondientes se pueden referir en forma abreviada por el número del ejemplo. Por ejemplo, como se muestra inmediatamente a continuación, el Ejemplo 1 divulga una síntesis de un compuesto particular 2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina y los resultados de ensayos experimentales de su efectividad biológica, qué compuesto es y se puede denominar en la presente memoria en forma abreviada como Compuesto 1. De manera similar, el primer compuesto que se ilustra en la Tabla A se puede denominar en la presente memoria como Compuesto A1.

Ejemplo 1

2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



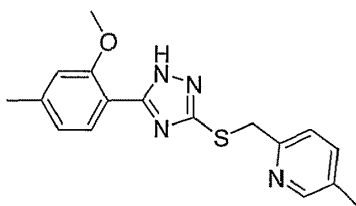
A una solución de 5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3 (4H)-tione (Ejemplo 1a) (110 mg, 0,5 mmol) en 2 mL de EtOH se le adicionó hidrobromuro de 2-(bromometil) piridina (152 mg, 0,6 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 22 h. La reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir un aceite. El aceite se purificó en una placa de TLC preparativa para producir el producto deseado (72 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,92–6,93 (d, 1H), 7,16–7,19 (dd, 1H), 7,53–7,55 (d, 1H), 7,62–7,65 (m, 1H), 8,15–8,17 (d, 1H), 8,56–8,57 (d, 1H). MS (M+H, 313).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,08 μM, y cuando está presente a 0,03 μM mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación EC₅₀ de 5,9.

Ejemplo 1a: 5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: A una solución de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico (1,81 g, 9,22 mmol) en 9 mL de piridina se le añadió EDCT (1,9 g, 9,3 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se adicionó tiourea (800 mg, 8,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y luego se diluyó con agua. El sólido blanco se filtró, se lavó con agua y se resuspendió en 20 mL de solución acuosa 1 M NaHCO₃ y luego se calentó a reflujo durante 2 días. La suspensión se filtró caliente y la solución acuosa se enfrió en hielo y se acidificó a pH 3 con concentrado HCl. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para dar un polvo blanco (47 %).

35 Ejemplo 2

2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-5-metilpiridina



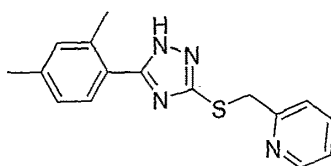
Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3 (4H)-tione (ejemplo 1a) y 2-(clorometil)-5-metilpiridina (ejemplo 2a). Rendimiento 14 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,29 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 11,5–11,7 (bs, 1H). MS(M+H, 327,1).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,49 μ M.

Ejemplo 2a: 2-(clorometil)-5-metilpiridina: La 2,5-dimetilpiridina (5,18 mL, 44,8 mmol) se mezcló con DCM (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Luego se añadió MCPBA (15,5 g, 2 eq.) en porciones durante 30 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$, salmuera, se secó y evaporó para producir un N-óxido que se usó sin más purificación. Una solución del N-óxido (2,22 g, 18 mmol), p-TsCl (5,15 g, 27 mmol) en DCM (3 mL) se calentó a 40 °C bajo argón durante 2 h. La solución se añadió luego gota a gota a una solución de trietilamina (3,8 mL, 27 mmol) en DCM (18 mL) mientras se calentaba a 40 °C bajo argón. La solución naranja se calentó a 40 °C durante 3 h adicionales. Luego la mezcla se enfrió, se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido (2 g) y se evaporó al vacío. El material bruto se disolvió en MeOH (24 mL) para dar un producto estimado en solución de 0,75 M. La solución bruta de 2-(clorometil)-5-metilpiridina se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 3

2-((5-(2,4-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



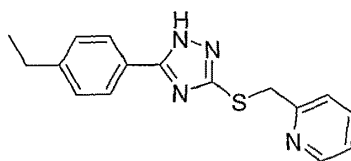
Se preparó de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(2,4 dimetilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 3a) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. Rendimiento 64 %. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,04–7,08 (m, 2H), 7,28–7,31 (m, 1H), 7,41–7,43 (d, 1H), 7,74–7,77 (m, 2H), 8,63–8,64 (d, 1H). MS (M H, 297); $pf = 112-114$ °C.

El compuesto tenía EC_{50} para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresó en una línea celular HEK293 de 0,09 μ M, y cuando está presente a 0,01 μ M aumentó la efectividad del glutamato monosódico con una relación de EC_{50} de 4,3.

Ejemplo 3a: 5-(2,4 dimetilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: Se añadió una suspensión de tiosemicarbazida (800 mg, 8,78 mmol) en 9 mL de piridina cloruro de 2,4-dimetilbenzoilo (1,68 g, 10 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos usando un sintetizador de microondas. La solución amarilla se evaporó hasta sequedad y luego se diluyó con agua. El sólido blanco luego se recolectó y se lavó con agua. El sólido se suspendió en 20 mL de 1 M de solución acuosa de $NaHCO_3$. La suspensión se calentó a 180 °C durante 1 h usando un sintetizador de microondas. Luego, la mezcla se filtró caliente y la solución acuosa se enfrió en hielo y se acidificó a pH 3 con concentrado HCl. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para dar un polvo blanco (43 %).

Ejemplo 4

2-((5-(4-etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



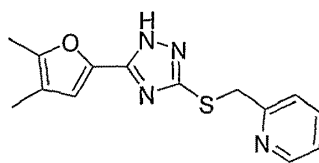
Se preparó de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(4-etilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 4a) y bromhidrato de 2-(bromometil) piridina. Rendimiento 71 %. 1H NMR (500 MHz, $dMSO$): δ 1,18–1,22 (t, 3H), 2,64–2,66 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30–7,88 (m, 8H), 14,3 (bs, 1H). MS(M+H, 297).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresa en una línea celular HEK293 de 0,14 μ M, y cuando está presente a 0,03 μ M mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación de EC_{50} de 4,4.

Ejemplo 4a: 5-(4-Etilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3 (4H)-tione: Se preparó de manera similar al ejemplo 3a usando cloruro de 4-etilbenzoilo (rendimiento 65 %).

Ejemplo 5

2-((5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



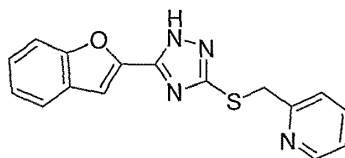
Se preparó de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 5a) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. Rendimiento 27 %. ¹H NMR (500 MHz, dMSO): δ 1,98 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,6 (s, 1H). MS(M+H, 287).

- 5 El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresa en una línea celular HEK293 de 0,58 μM, y cuando está presente a 0,1 μM mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación de EC₅₀ de 4,4.

Ejemplo 5a: 5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: Se prepara de manera similar al ejemplo 1a usando ácido 4,5-dimetilfurano-2-carboxílico (rendimiento 25 %).

10 Ejemplo 6

2-((5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



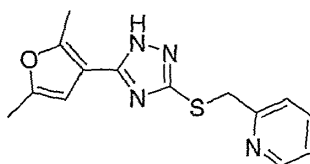
- 15 Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(benzofuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 6a) y bromhidrato de 2-(bromometil) piridina. Rendimiento 59 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4,37 (s, 2H), 7,26–7,34 (m, 5H), 7,4–7,42 (d, 1H), 7,55–7,57 (d, 1H), 7,65–7,67 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,62 (s, 1H). MS(M+H, 309).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 2,58 μM, y cuando está presente a 0,1 μM aumentó la efectividad del glutamato monosódico con una relación de EC₅₀ de 2,88.

- 20 **Ejemplo 6a: 5-(benzofuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione:** Se prepara de manera similar al ejemplo 3a usando cloruro de benzofuran-2-carbonilo (rendimiento 73 %).

Ejemplo 7

2-((5-(2,5-dimetilfurano-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



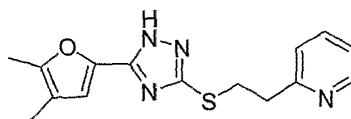
- 25 Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(2,5-dimetilfurano-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 7a) y bromhidrato de 2-(bromometil) piridina. Rendimiento 70 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,27 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,28– (d, 1H), 7,35–7,36 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,62 (s, 1H). MS(M+H, 287).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 2,07 μM, y cuando está presente a 0,1 μM mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación de EC₅₀ de 2,1.

- 30 **Ejemplo 7a: 5-(2,5-dimetilfurano-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione:** Se prepara de manera similar al ejemplo 3a usando cloruro de 2,5-dimetilfurano-3-carbonilo (rendimiento 72 %).

Ejemplo 8

2-(2-((5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)etil)piridina



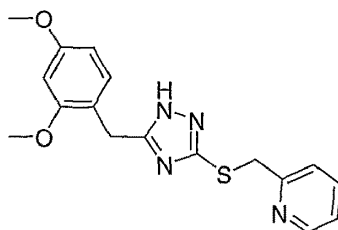
Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 5a) y 2-(2-bromoetil)bromuro de piridinio (ejemplo 8a). Rendimiento 55 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,96 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,13–7,23 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,58 (s, 1H). MS(M+H, 301).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 1,87 μM, y cuando está presente a 0,1 μM mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación EC₅₀ de 2,66.

Ejemplo 8a: Bromuro de 2-(2-bromoetil)piridinio: A una solución de 2-(2-hidroxietil)piridina (3 mL, 26,6 mmol) se añadieron 30 mL de HBr al 33 % en ácido acético. La solución amarilla se calentó en el vial tapado a 78 °C durante 2 días. La reacción se evaporó a alto vacío para producir un sólido marrón. El sólido se recrystalizó en isopropanol caliente para producir un sólido tostado claro (73 %). ¹H NMR (500 MHz, dMSO): δ 3,62–3,65 (t, 2H), 3,95–3,98 (t, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,09–8,10 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,90 (d, 1H).

Ejemplo 9

2-((5-(2,4-dimetoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



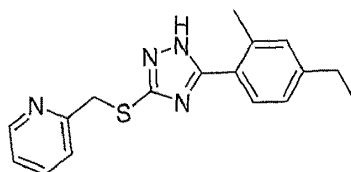
Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(2,4-dimetoxibencil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 9a) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. Rendimiento 34 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,35–6,45 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,5 (s, 1H). MS(M+H, 343).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 1,2 μM, y cuando está presente a 0,1 μM mejoró la efectividad del glutamato monosódico con una relación EC₅₀ de 2,66.

Ejemplo 9a: 5-(2,4-dimetoxibencil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: Se prepara de manera similar al ejemplo 1a usando ácido 2,4-dimetoxifenilacético. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,4–6,5 (m, 2H), 7,1 (bs, 1H), 9,8 (bs, 1H), 10,2 (bs, 1H).

Ejemplo 10

2-((5-(4-Étil-2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



Se prepara de manera similar al ejemplo 1 usando 5-(4-Étil-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 10a) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. Rendimiento 39 %. ¹H NMR (300 MHz, dMSO): δ 1,17–1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,60–2,64 (dd, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,14–7,18 (m, 2H), 7,27–7,29 (m, 1H), 7,47–7,49 (d, 1H), 7,58 (bd, 1H), 7,72–7,77 (m, 1H), 8,50–8,51 (d, 1H). MS(M+H, 311).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,02 μM.

Ejemplo 10a: 5-(4-Étil-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: Se prepara de manera similar al ejemplo 1a usando ácido 4-Étil-2-metilbenzoico (ejemplo 10b). Rendimiento 59 %. MS (M+H, 220).

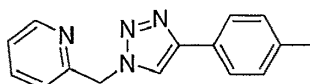
Ejemplo 10b: Ácido 4-Étil-2-metilbenzoico: Se disolvió 4-Étil-2-metilbenzoato de metilo (ejemplo 10c) (2,37 g) en solución acuosa de NaOH (1 M, 40 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla se lavó con hexanos y la capa acuosa se acidificó con HCl 6N a pH 2. El título del producto se obtuvo como un precipitado blanco, después de filtrar y secar (2,17 g, 80 %).

Ejemplo 10c: 4-Étil-2-metilbenzoato de metilo: Se suspendió ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (3 g, 17,6 mmol) en 12 mL de MeOH con 1 mL de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se evaporó

el MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 se filtró y se evaporó para dar 4-cloro-2-metilbenzoato de metilo como un líquido viscoso incoloro (2,96 g, 92 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El éster (2,96 g, 16 mmol) se disolvió en atmósfera inerte en THF (100 mL) y NMP (9 mL) y se añadió acetilacetato de hierro (III) (318 mg, 0,9 mmol) dando una solución roja. Luego se añadió EtMgBr (7 mL de solución 1 M en éter) gota a gota bajo agitación vigorosa. La mezcla se volvió marrón oscuro y luego violeta y después se agitó durante 15 minutos más. La reacción se diluyó con éter y se detuvo tras la adición de solución acuosa de HCl (1 M, 10 mL). El producto bruto se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexanos) para dar 4-etil-2-metilbenzoato de metilo como un aceite (2,37 g, 83 %). (^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 2,63 (dd, 2H), 3,9 (s, 3H), 7,1 (b, 2H), 7,85 (d, 1H)).

Ejemplo 11

2-((4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina

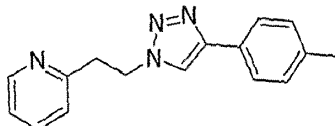


Una mezcla de *t*BuOH (1,5 mL), agua (1,5 mL), 2-(bromometil) piridina (253 mg, 1 mmol), 1-etinil-4-metilbenceno (122 mg, 1,05 mmol) y NaN_3 (68 mg, 1,05 mmol) se añadió a un vial apto para microondas. Un alambre de cobre (50 mg) y CuSO_4 (200 μL de solución acuosa 1 M) se añadió a la suspensión agitada. El vial se selló y la mezcla se irradió (Microondas, Personnal Chemistry, Biotage de Upsala Suecia) a 125 °C durante 5 min. La mezcla se diluyó luego con agua y el producto se extrajo con EtOAc, se lavó con citrato de amonio al 1 M, 0,25 M de solución acuosa de HCl y salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: MeOH al 10 % en DCM) para dar 2-((4-p-Tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) piridina (88 mg, 35 %). (^1H NMR (300 MHz, $d\text{MSO}$): δ 2,30 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 7,30–7,45 (m, 4H), 7,77–7,89 (m, 3H), 8,60 (s, 1H); MS (M+H, 251).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 4,66 μM .

Ejemplo 12

2-(2-(4-p-Tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)piridina

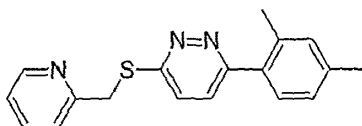


Se prepara de manera similar al ejemplo 11 usando bromhidrato de 2-(2-bromoetil)piridina. Rendimiento 74 mg, 28 %. (^1H NMR (300 MHz, $d\text{MSO}$): δ 2,30 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,36–3,38 (m, 2H), 4,76–4,79 (m, 2H), 7,21–7,23 (m, 4H), 7,65–7,67 (m, 3H), 7,53–7,55 (d, 1H), 8,46 (s, 1H); MS (M+H, 265).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 16,35 μM .

Ejemplo 13

3-(2,4-Dimetilfenil)-6-(piridin-2-ilmetiltio)piridazina



A una mezcla de bromhidrato de 2-(bromometil) piridina (116 mg; 0,46 mmol) y 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tionea (Ejemplo 13a) (100 mg, 0,46 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió EtONa (20 % en EtOH, 25 μL) y la reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 4 minutos. La mezcla bruta se secó y se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: MeOH al 5 % en DCM) para dar 3-(2,4-dimetilfenil)-6-(piridin-2-ilmetiltio)piridazina (49 mg, 35 %) como un sólido blanco. (^1H NMR (300 MHz, $d\text{MSO}$): δ 2,49 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,32–6,37 (m, 2H), 6,45–6,52 (m, 2H), 6,75–6,78 (d, 1H), 6,84–6,87 (m, 2H), 6,95–6,98 (t, 1H), 7,67–7,68 (d, 1H); MS (M+H, 308).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 1,5 μM .

Ejemplo 13a: 6-(2,4-Dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tionea: La 3-cloro-6 (2,4-dimetilfenil)piridazina (ejemplo 13b) (1,36 g) se calentó a reflujo con tiourea (473 mg, 6,2 mmol) en EtOH (25 mL) durante 5 horas. La mezcla se evaporó y se añadió agua (45 mL) al residuo, seguido de Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol). El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tionea (1,12 g, 52 %). (^1H

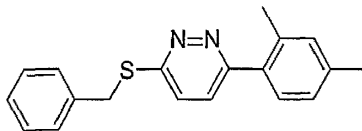
NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,12–7,30 (m, 2H), 7,29–7,31 (d, 1H), 7,46–7,49 (d, 1H), 7,65–7,68 (dd, 1H); MS (M+H, 217).

Ejemplo 13b: 3-cloro-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina: 6-(2,4-dimetilfenil)piridazin-3(2H)-ona (ejemplo 13c) se calentó con POCl₃ (5,15 mL, 55 mmol) a 85 °C durante 4 horas. Después de enfriar y tratar con hielo picado, se obtuvo un sólido blanco y se recogió para dar 1,36 g de la 3-cloro-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina. ¹H NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,16–7,19 (m, 2H), 7,35–7,37 (d, 1H), 7,93–8,00 (dd, 2H); (M+H, 313).

Ejemplo 13c: 6-(2,4-dimetilfenil)piridazin-3 (2H)-ona: Una mezcla de monohidrato de ácido glicólico (920 mg, 10 mmol) y 2',4'-dimetilacetofenona (4,45 mL, 30 mmol) se agitó a 150 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (4 mL) seguido por concentración en solución acuosa de NH₄OH (1 mL). La mezcla se lavó con DCM. A la solución de amoníaco se le añadió hidrazina (314 μ L, 10 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración para dar el producto deseado como un polvo blanco (1,1 g, 55 %), ¹H RMN (300 MHz, *d*MSO): δ 2,22 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,93–6,95 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,21–7,23 (d, 1H), 7,57–7,61 (d, 1H), 13,1 (bs, 1H); (M + H, 201).

Ejemplo 14

3-(benciltio)-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina

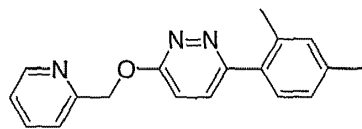


Se prepara de manera similar al ejemplo 13 usando bromuro de bencilo y 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 13a). Rendimiento 53,5 mg (38 %). ¹H NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,16–7,17 (m, 2H), 7,30–7,34 (m, 4H), 7,47–7,49 (d, 2H), 7,64–7,72 (m, 2H); MS (M+H, 307).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 2,7 μ M.

Ejemplo 15

3-(2,4-Dimetilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridazina



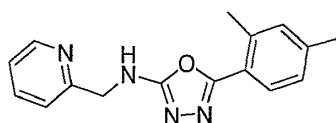
Se disolvió 3-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridazina (Ejemplo 15a) (221 mg, 1 mmol) en tolueno (10 mL), EtOH (2 mL) y agua (1,5 mL). Luego se añadió ácido 2,4-dimetilfenilborónico (150 mg, 1 mmol), seguido de K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) y la mezcla se degasificó usando corriente de argón. Se añadió paladio de tetrakis(trifenilfosfina)(232 mg 0,2 mmol) bajo argón y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y se extrajo un sólido residual con EtOAc, y se lavó sucesivamente con agua y se secó en salmuera, sobre MgSO₄ filtrado y evaporado. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 50 % en hexanos) para dar 3-(2,4-Dimetilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridazina (169 mg, 58 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,13–7,15 (m, 2H), 7,28–7,40 (m, 2H), 7,55–7,56 (d, 1H), 7,78–7,84 (m, 2H), 8,58–8,60 (d, 1H); MS (M+H, 292).

El compuesto tenía EC₅₀ para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 6,9 μ M.

Ejemplo 15a: 3-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridazina: A una solución de NaH (1,44 g, 36 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF (15 mL) se añadió piridin-2-ilmetanol (1,16 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió 3,6-dicloropiridazina (1,79 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 4 horas. La reacción se apagó con agua y una solución saturada de NaHCO₃ se añadió. El producto luego se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ se filtró y evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice (Eluyente: 80 % EtOAc en hexanos) para dar 3-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridazina como un sólido blanco (1,64 g, 62 %). ¹H NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 5,57 (s, 2H), 7,35–7,38 (m, 1H), 7,48–7,54 (m, 2H), 7,82–7,88 (m, 2H), 8,57–8,59 (dd, 1H); MS (M+H, 222).

Ejemplo 16

5-(2,4-Dimetilfenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



A una solución de 5-(2,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (Ejemplo 16a) (94,5 mg, 0,5 mmol) en 5 mL de acetonitrilo seco se le añadió K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol). A la suspensión se añadió hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (127 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se disolvió en EtOAc, se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró y evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar 5-(2,4-dimetilfenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (136 mg, 97 %) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, $CdCl_3$): δ 2,34 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 7,07–7,08 (m, 2H), 7,21–7,33 (m, 2H), 7,64–7,68 (m, 2H), 8,59–8,60 (d, 1H); MS (M+H, 281).

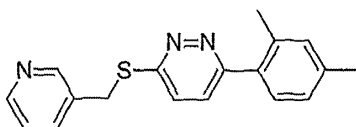
El compuesto tenía EC_{50} para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 10,3 μM .

Ejemplo 16a: 5-(2,4-Dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina: A una solución de 2,4-dimetilbenzohidrazida (ejemplo 16b) (2 g) en dioxano seco (12 mL) se añadió bromuro cianico (1,28 g, 12,2 mmol) seguido de una solución de $NaHCO_3$ (1,02 g, 12,2 mmol) en agua (12 mL). La mezcla resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró a 1/2 volumen al vacío y se diluyó con agua (20 mL). El sólido resultante se recogió y se secó al vacío para dar 5-(2,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (1,88 g, 82 %) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, $dMSO$): δ 2,29 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,16 (s, 3H), 7,54–7,56 (d, 1H); MS (M+H, 190).

Ejemplo 16b: 2,4-dimetilbenzohidrazida: A una solución de 2,4-dimetilbenzoato de metilo (2 g, 12,2 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió hidrazina anhidra (1,95 mL, 61 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. Luego, la mezcla se evaporó y se secó al vacío para dar 2,4-dimetilbenzohidrazida como un sólido blanco (2 g, 100 %); MS (M+H, 165).

Ejemplo 17

3-(benciltio)-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina

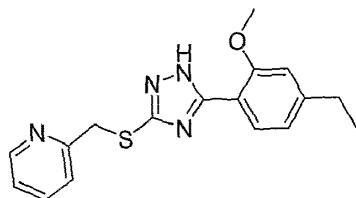


Se prepara de manera similar al ejemplo 13 usando bromhidrato de 3-(bromometil)piridina 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tione (Ejemplo 13a). Rendimiento de 39,5 mg (28 %). 1H NMR (300 MHz, $dMSO$): δ 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,13–7,17 (m, 2H), 7,31–7,37 (m, 2H), 7,65–7,71 (m, 2H), 7,89–7,90 (d, 1H), 8,45–8,46 (m, 1H), 8,69–8,70 (d, 1H); MS (M+H, 308).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación del receptor umami expresado en una línea celular HEK293 de 15,17 μM .

Ejemplo 18

2-((5-(4-etil-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina



A una solución de 5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (ejemplo 18a) (100 mg, 0,43 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (129 mg, 0,51 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice (Eluyente: MeOH al 5 % en DCM) para dar 2-((5-(4-etil-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina (95 mg) como un polvo blanco (68 %). 1H NMR (300 MHz, $dMSO$): δ 1,19–1,22 (t, 3H), 2,63–2,69 (dd, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,93–7,03 (m, 2H), 7,25–7,29 (m, 1H), 7,49–7,5 (m, 1H), 7,71–7,75 (m, 1H), 7,93–7,95 (d, 1H), 8,50–8,51 (d, 1H), 13,65 (bs, 1H). MS (M+H, 327).

El compuesto tenía EC_{50} para la activación de un receptor umami hT1R1/hT1R3 expresado en una línea celular HEK293 de 0,05 μM .

Ejemplo 18a: 5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione: A una solución de ácido 4-etil-2-metoxibenzoico (ejemplo 18b) (1 g, 6,1 mmol) en piridina (6 mL) se le añadió EDCI (1,2 g, 6,3 mmol) y la suspensión

se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió tiosemicarbazida (547 mg, 6 mmol) y la reacción se agitó por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta sequedad y luego se diluyó con agua. Se recogió un sólido blanco y se lavó con agua. El sólido se resuspendió en solución acuosa de NaHCO_3 (1 M, 20 mL) y se calentó a reflujo durante 2 días. La suspensión se filtró caliente y la solución acuosa se enfrió en hielo y se acidificó a pH 3 con concentrado HCl. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para dar 5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione como un polvo blanco (55 %). MS (M+H, 236).

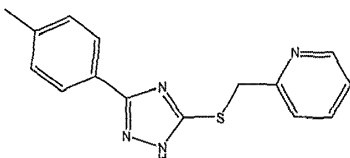
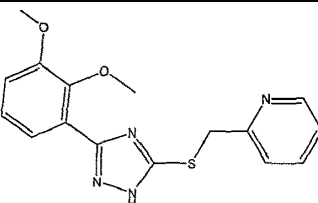
Ejemplo 18b: Ácido 4-etil-2-metoxibenzoico: Se resuspendió 4-etil-2-metoxibenzoato de metilo (ejemplo 18c) (2,01 g, 10,3 mmol) en 1 M de solución acuosa de NaOH (40 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente con hexanos. La capa acuosa luego se separó y acidificó con 6N de HCl a pH 2. Se recogió un precipitado blanco, se lavó con agua y se secó para dar ácido 4-etil-2-metoxibenzoico (1,8 g, 97 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, *re*MSO): δ 1,16–1,20 (t, 3H), 2,60–2,65 (dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,82–6,84 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,57–7,59 (d, 1H).

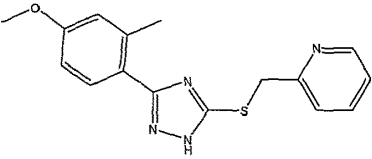
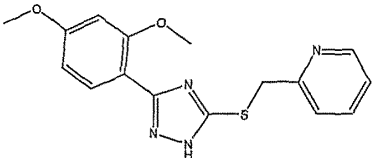
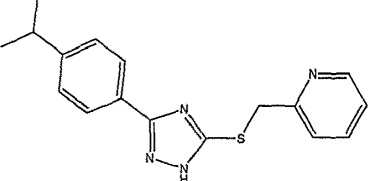
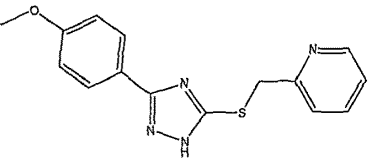
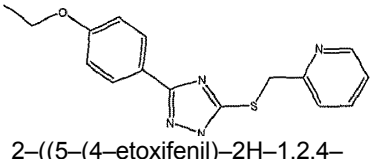
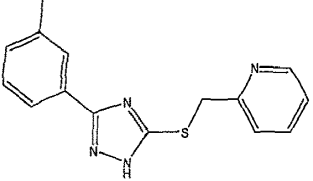
Ejemplo 18c: 4-etil-2-metoxibenzoato de metilo: A una solución de 4-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (ejemplo 18d) (4,16 g, 20,8 mmol) en THF (120 mL) y NMP (12 mL) se añadió en atmósfera inerte acetilacetato de hierro (III) (398 mg, 1,17 mmol) dando un color rojo. Luego se añadió EtMgBr (29 mL de solución 1 M en éter) gota a gota bajo agitación vigorosa. La mezcla se volvió marrón oscuro y luego violeta y después se agitó durante 15 minutos más. La reacción se diluyó con éter y se detuvo tras la adición de solución acuosa de HCl (1 M, 50 mL). El producto bruto se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 30 % en hexanos) para dar 4-etil-2-metoxibenzoato de metilo (2,01 g, 50 %) como un aceite. ^1H NMR (300 MHz, *d*MSO): δ 1,20–1,22 (t, 3H), 2,65–2,7 (dd, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,7 (m, 1H).

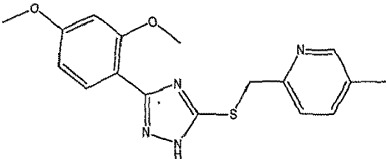
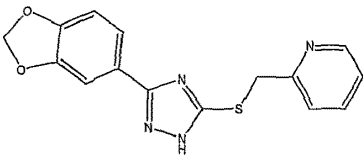
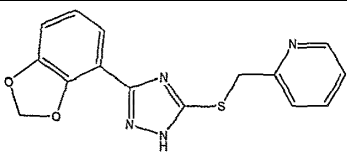
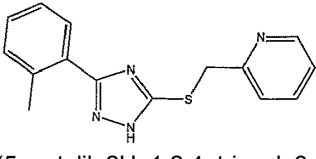
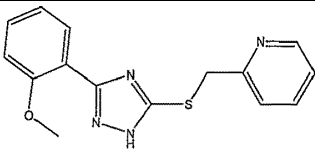
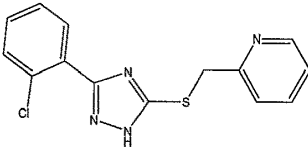
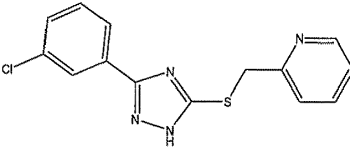
Ejemplo 18d: 4-cloro-2-metoxibenzoato de metilo: Una suspensión de ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico (5 g, 27 mmol) en MeOH (18 mL) y concentrado H_2SO_4 (1,5 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. El MeOH se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó para dar 4-cloro-2-metoxibenzoato de metilo como un sólido blanco (5,17 g, 96 %).

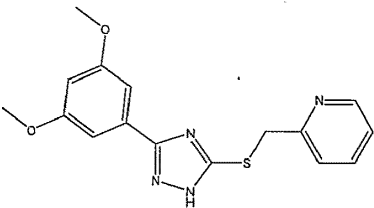
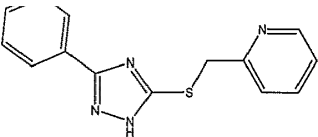
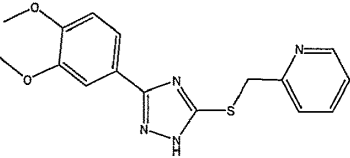
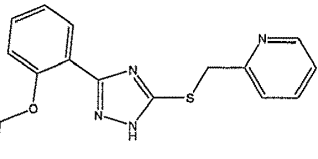
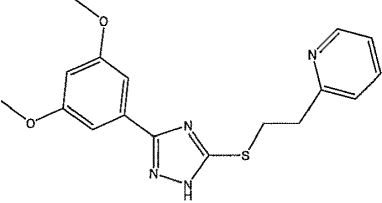
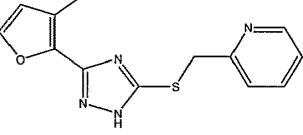
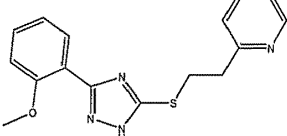
Se sintetizaron compuestos adicionales de "triazol" (A1–22) o se compraron (A23–26 de Asinex, Rusia; A27 de Maybridge, Inglaterra, –) se probaron experimentalmente y se encontró que tenían un nivel relativamente alto de efectividad como activador de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresa en una línea celular HEK293. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla A más abajo.

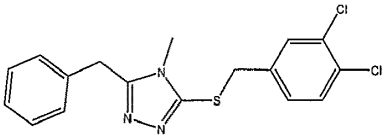
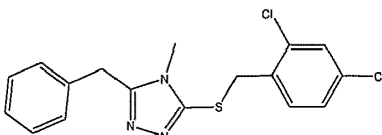
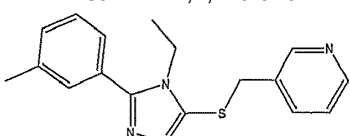
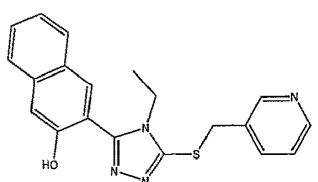
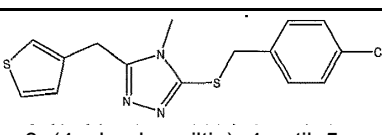
Tabla A – Triazoles

No del Compuesto	Compuesto	Umami EC_{50} (μM)	Relación EC_{50} vs MSG	@ (μM)
A1	 2-((5-p-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,17	2,19	0,01
A2	 2-((5-(2,3-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,18	1,9	0,01

No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μM)	Relación EC ₅₀ vs MSG	@ (μM)
A3	 2-((5-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,24	2,01	0,3
A4	 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,37	6,22	0,1
A5	 2-((5-(4-isopropilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,42	1,5	0,03
A6	 2-((5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,52		
A7	 2-((5-(4-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,74	2,33	0,03
A8	 2-((5-m-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,94		

No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μM)	Relación EC ₅₀ vs MSG	@ (μM)
A9	 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-5-metilpiridina	1,07		
A10	 2-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,18	6,01	0,3
A11	 2-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,35		
A12	 2-((5-o-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,86	1,97	0,1
A13	 2-((5-(2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,12	7,36	0,3
A14	 2-((5-(2-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,48		
A15	 2-((5-(3-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,54	2	0,1

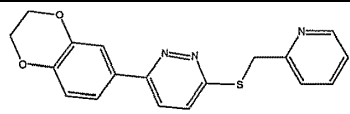
No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μM)	Relación EC ₅₀ vs MSG	@ (μM)
A16	 2-((5-(3,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,58	3,16	0,3
A17	 2-((5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,89	3,02	0,3
A18	 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	4,08	2,13	0,3
A19	 2-((5-(2-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	6,49	2,01	0,3
A20	 2-(2-(5-(3,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)piridina	7,37	4,84	0,3
A21	 2-((5-(3-metilfurano-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	9,41		
A22	 2-(2-(5-(2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)piridina	7,38		

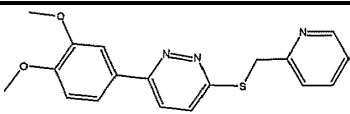
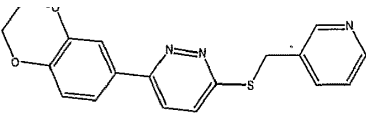
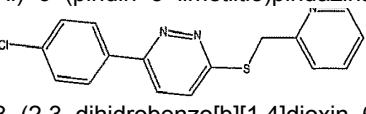
No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μM)	Relación EC ₅₀ vs MSG	@ (μM)
A23	 3-bencil-5-(3,4-diclorobenciltio)-4- metil-4H-1,2,4-triazol	12,95		
A24	 3-bencil-5-(2,4-diclorobenciltio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol	6,05		
A25	 3-((4-etil-5-m-tolil-4H-1,2,4- triazol-3-iltio)metil)piridina	13,06		
A26	 3-(4-etil-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H- 1,2,4-triazol-3-il)naftalen-2-ol	1,89		
A27	 3-(4-clorobenciltio)-4metil-5- (tiofen-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol	7,92		

Se compraron compuestos adicionales de "piridazina" (B1-2 de Asinex de Moscú, Rusia; B3 de ICN biomedical research de Irvine, CA; B4 de Life Chemicals de Burlington, Canadá) y se probaron experimentalmente y se encontró que tienen una buena efectividad como activador de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresa en una línea celular HEK293. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla B más abajo.

5

Tabla B – Piridazinas

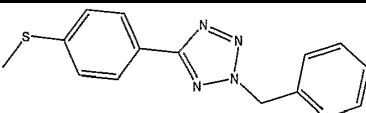
No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μM)	Relación EC ₅₀ (vs, MSG)	@ (μM)
B1	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-il)- 6-(piridin-2-ilmetiltio)piridazina	0,6		

No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μ M)	Relación EC ₅₀ (vs, MSG)	@ (μ M)
B2	 3-(3,4-dimetoxifenil)-6-(piridin-2-ilmetiltio)piridazina	1,7		
B3	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(piridin-3-ilmetiltio)piridazina	8,4		
B4	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(piridin-3-ilmetiltio)piridazina	3,61		

Además, un compuesto "tetrazol" que se compró en Ryan Scientific de Isle of Palms, Carolina del Sur, se probó experimentalmente y se encontró que tenía una buena efectividad como activador de un receptor umami hT1R1/hT1R3 que se expresa en una línea celular HEK293. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla C más abajo.

5

Tabla C – Tetrazol

No del Compuesto	Compuesto	Umami EC ₅₀ (μ M)	Relación EC ₅₀ (vs, MSG)	@ (μ M)
C1	 2-((5-(4-metiltio)fenil)-2H-tetrazol-2-il)metilpiridina	5,91		

Experimentos de sabores Umami/Sabroso con panelistas seres humanos:

10

Selección de panelista general: Cribado básico de probadores del gusto sensorial. Los panelistas potenciales se evaluaron por sus habilidades para clasificar y calificar las intensidades de las soluciones que representan los cinco gustos básicos. Los panelistas clasificaron y calificaron la intensidad de cinco concentraciones diferentes de cada uno de los cinco compuestos siguientes: sacarosa (dulce), cloruro de sodio (salado), ácido cítrico (agrio), cafeína (amargo) y glutamato monosódico (sabroso). Para ser seleccionados para participar en las pruebas, los panelistas debían clasificar y calificar correctamente las muestras por intensidad, con un número razonable de errores.

15

Pruebas preliminares de sabor: Los panelistas seleccionados en el procedimiento anterior se consideraron calificados para realizar los procedimientos preliminares de prueba de sabor. Las pruebas preliminares de sabor se utilizan para evaluar nuevos compuestos para la intensidad de sabores básicos y sabores extraños. Un pequeño grupo de panelistas (n=5) prueba aproximadamente 5 concentraciones del compuesto (rango típicamente entre 1–100 μ M, en ciclos de medio registro, *por ejemplo*, 1, 3, 10, 30 y 100 μ M) en agua y en una solución de 12 mM de MSG para evaluar la mejora. Los panelistas califican los cinco sabores básicos (dulce, salado, agrio, amargo y sabroso), así como los sabores extraños (como químicos, metálicos, azufre) en una escala de magnitud etiquetada. Las muestras se sirven en porciones de 10 mL a temperatura ambiente. El propósito de la prueba es determinar la concentración más alta a la que no hay un sabor desagradable y determinar si existe un sabor sabroso obvio o una mejora del sabor sabroso en cualquiera de las concentraciones que se prueban.

20

25

Si el compuesto es efectivo y no tiene sabores desagradables, se prueba con un entrenado (panel de expertos) en un estudio más amplio.

Selección de panelistas capacitados: Se usó un panel de expertos capacitados para evaluar más a fondo los compuestos que se probaron con la prueba de sabor preliminar.

Los panelistas para el panel capacitado se seleccionaron del grupo más grande de panelistas de gustos calificados. Los panelistas recibieron capacitación adicional sobre sabores sabrosos mediante experimentos de clasificación y calificación que utilizan combinaciones de MSG e IMP. Los panelistas completaron una serie de clasificación, calificación y diferencia de las pruebas de referencia con soluciones sabrosas. En los experimentos de clasificación y calificación, 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.

Pruebas compuestas con panel entrenado: Los compuestos probados por el panel entrenado se evaluaron en diferencia con los experimentos de referencia. Los panelistas recibieron una muestra de referencia (12 mM de MSG + 100 μ M de IMP) y solicitaron calificar las muestras en una escala de -5 a +5 en términos de diferencia en el sabor sabroso de la referencia (puntuación: -5 = mucho menos sabor sabroso que la referencia; 0 = mismo sabor sabroso que la referencia; +5 = sabor mucho más sabroso que la referencia). Las muestras de prueba fueron soluciones con cantidades variables de MSG, IMP y el compuesto. Por lo general, cada sesión compara la muestra de referencia con numerosas muestras de prueba. Las pruebas generalmente incluyeron varias muestras con concentraciones variables de MSG e IMP, así como una muestra ciega de la referencia misma, para evaluar la precisión del panel. Los resultados de las pruebas de sabor se describen en la tabla 3 y muestran que se encontró que los compuestos de la invención proporcionan un sabor sabroso o potencian el sabor sabroso a 1 μ M + MSG en comparación con 100 μ M de IMP + MSG. Los compuestos se probaron contra la referencia en 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 que se probó para evaluar la reproducibilidad del panel.

Prueba de sabor en el prototipo del producto: se podría hacer de manera similar a la descrita anteriormente.

Tabla D. Resultados de la prueba de sabor sabroso

Número del compuesto	Nombre químico	Datos de sabor
Ejemplo 1	2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	12 mM de MSG + 1 μ M cpd 1 tan fuerte como 12 mM de MSG + 100 μ M de IMP
Ejemplo 1	2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1 μ M cpd 1 (en ausencia de MSG) tan fuerte como 12 mM de MSG
Ejemplo 3	2-((5-(2,4-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	12 mM de MSG + 0,3 μ M cpd tan fuerte como 12 mM de MSG + 100 μ M de IMP
Ejemplo 4	2-((5-(4-Etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	12 mM de MSG + 1 μ M cpd tan fuerte como 12 mM de MSG + 100 μ M de IMP
Ejemplo 4	2-((5-(4-Etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1 μ M cpd 4 (en ausencia de MSG) tan fuerte como 12 mM de MSG

Ejemplo 19

Preparación de sopa usando una solución madre de etanol

Un compuesto de la invención se diluye usando 200 etanol de prueba a 1.000x la concentración deseada en sopa. El compuesto se puede sonicar y/o calentar para lograr una solubilidad completa en etanol. La sopa se prepara agregando 6 g de base de caldo de verduras en 500 mL de agua caliente en un recipiente de vidrio o gres. El agua se calienta a 80 °C. La concentración de MSG en el caldo disuelto es de 2,2 g/L y no se agrega IMP. Después de que la base de caldo se disuelve, la solución madre de etanol se agrega a la base de la sopa. Para 500 mL de sopa, se añaden 0,5 mL del caldo de etanol 1.000x para una concentración final de etanol del 0,1 %. Si el etanol interfiere con el sabor de la sopa, se puede preparar una mayor concentración de solución madre de etanol siempre que el compuesto sea soluble.

Ejemplo 20

Preparación de las papas fritas

Se prepara una composición vehículo comestiblemente aceptable que comprende un compuesto de la Fórmula (I) mezclando el compuesto de la Fórmula (i) con una mezcla de sal (típicamente una mezcla de cloruro de sodio y glutamato monosódico) de modo que si se añade un 1,4 % de la mezcla de sal p/p a las papas fritas daría como resultado la concentración deseada de MSG y el compuesto de la Fórmula (1). Para 1 ppm final del compuesto en papas fritas, se mezclan 7 mg del compuesto con 10 g de sal y/o MSG. La mezcla se muele usando un mortero y una maja hasta que se mezcle bien. Las papas fritas se rompen en pedazos pequeños uniformes usando una licuadora. Por cada 98,6 g de papas fritas, se pesan 1,4 g de la mezcla de sal. Las piezas de papas fritas se calientan primero en un microondas durante 50 segundos o hasta que estén calientes. Las piezas se extienden sobre una gran pieza de papel de aluminio. La mezcla de sal se extiende uniformemente sobre las papas fritas. Las papas fritas se colocan en

una bolsa de plástico asegurándose de que toda la sal también se coloque en la bolsa. La mezcla de sal y las papas fritas se agitan para asegurar que la sal se distribuya uniformemente sobre las papas fritas.

Ejemplo 21

Preparación del jugo

- 5 Un compuesto de la Fórmula (I) se diluye usando 200 etanol de prueba a 1.000 veces la concentración deseada en un jugo de vegetales. La solución de alcohol del compuesto se mezcla aún más con sabores naturales y/o artificiales (incluido MSG) para hacer una "clave". La clave de sabor se combina con una porción de jugo concentrado de vegetales para asegurar la homogeneidad. El resto del concentrado de jugo se diluye con agua y se mezcla. Los edulcorantes, como el JMAF (jarabe de maíz de alta fructosa), el aspartamo o la sucralosa, se pueden mezclar y licuar.
- 10 La porción de sabor/compuesto se agrega como un paso final y se mezcla.

Ejemplo 22

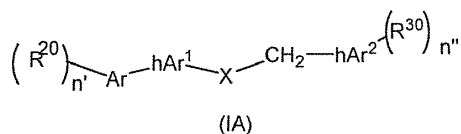
Jugo de tomate picante o mezcla Bloody Mary

- 15 Se agrega un compuesto de la Fórmula (I) como ingrediente seco a una mezcla de especias que puede incluir MSG, y se mezcla a fondo. La mezcla de especias se dispersa en una porción de la pasta de tomate, se mezcla, y esa pasta mezclada se mezcla aún más en la pasta restante. La pasta luego se diluye con agua. Se puede procesar a alta temperatura por un corto tiempo.

- 20 Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que se pueden hacer varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin salirse del espíritu y ámbito de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención divulgada en la presente memoria. Se desea que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados solo como ejemplares, con un ámbito y espíritu verdadero de algunas de las realizaciones de la invención que se indica en las siguientes reivindicaciones.

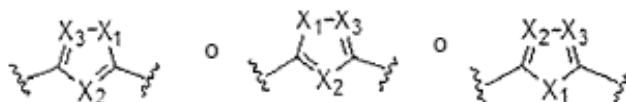
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (IA),



o una sal comestiblemente aceptable del mismo; y en el que

- 5 i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,
- ii) n'' es cero, uno o dos, y cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,
- iii) X es NH, O, S, S(O), SO_2 o CH_2 ,
- 10 iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, benzofuranilo, benztiofuranilo o benzopirrolilo
- v) hAr^1 tiene la estructura:



- (1) X_1 es NH, O o S,
- 15 (2) X_2 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 ,
- (3) X_3 es N o CR^6 en el que R^6 es hidrógeno, un halógeno o un radical orgánico C_1-C_4 , y
- vi) hAr^2 es un anillo piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los radicales R^{20} y R^{30} se seleccionan independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{32} , CO_2R^{32} , amida NHR^{32} , $NR^{32}R^{32'}$ o radical SR^{32} , en el que R^{32} y $R^{32'}$ son alquilo seleccionados independientemente.

20

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los radicales R^{20} y R^{30} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidroxilo, flúor, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , amida, SET, SCH_3 , grupo metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un anillo de fenilo, n' es uno o dos, y cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi.

25

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un anillo de furanilo, n' es uno o dos, y cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi.

30

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, X es S, NH u O.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es S.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X_1 es NH.

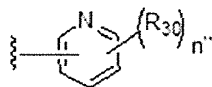
35 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X_2 es N.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X_3 es N.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X_2 y X_3 son N.

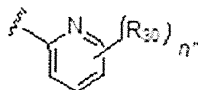
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X_1 es NH, y X_2 y X_3 son N.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que hAr^2 tiene la estructura:



15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que cada R^{30} se selecciona independientemente del grupo que consiste en un hidroxilo, flúor, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , amida, SET, SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

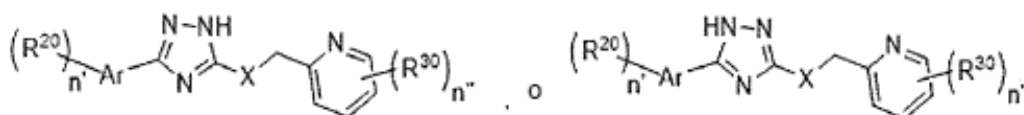
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el radical piridina es un radical 2-piridina que tiene la estructura:



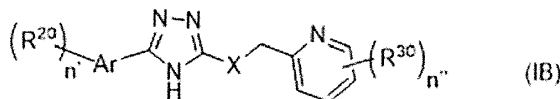
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que n'' es 0 o 1.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R^{30} se selecciona del grupo que consiste en OH, SH, NH_2 , CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , amida NHCH_3 , y $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por la fórmula estructural de (IB):



o



o una sal comestiblemente aceptable del mismo, en el que

i) n' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{20} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno y un radical $\text{C}_1\text{--C}_4$ seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $\text{NR}^{21}\text{R}^{21'}$ o radical SR^{21} , en el que R^{21} y $\text{R}^{21'}$ son alquilos seleccionados independientemente,

ii) n'' es cero, uno, dos o tres, y cada R^{30} se selecciona independientemente de hidroxilo, SH, NH_2 , un halógeno y un radical $\text{C}_1\text{--C}_4$ seleccionado de un alquilo, alcoxilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, CN, CO_2H , CHO, COR^{32} , CO_2R^{32} , amida NHR^{32} , $\text{NR}^{32}\text{R}^{32'}$, o radical SR^{32} , en el que R^{32} y $\text{R}^{32'}$ son alquilos seleccionados independientemente,

iii) X es NH, O, S, S(O), SO_2 o CH_2 ,

iv) Ar es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tiofuranilo o pirrolilo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(2,4-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(4-etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(4,5-dimetilfurano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(4-Etil-2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(4-etil-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-p-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

2-((5-(2,3-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;

- 2-((5-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(4-isopropilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 5 2-((5-(4-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-m-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-5-metilpiridina;
 2-((5-o-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 10 2-((5-(2-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(3-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(3,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 15 2-((5-(2-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(benzo [d] [1,3] dioxol-4-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina;
 2-((5-(benzofuran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina; y
 2-2-(5-(3,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)piridina;
 20 o una sal comestiblemente aceptable del mismo.
21. Una composición ingerible que comprende un compuesto de la Fórmula (IA) o (IB) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
22. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la composición ingerible es un producto alimenticio para bebidas para el consumo humano.
23. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida se selecciona del grupo que consiste en productos de confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, bocadillos dulces o salados, barras de aperitivo, productos de reemplazo de comidas, comidas preparadas, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos para bebés y productos para untar.
24. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida comprende una o más carnes, aves, pescado, vegetales, granos o frutas.
25. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es un alimento congelado, un alimento crudo o un alimento cocinado total o parcialmente.
26. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es una sopa, una sopa deshidratada o concentrada, o una sopa seca.
27. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es un aperitivo.
28. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es un producto auxiliar de cocina, un producto de solución de comida, un producto potenciador de comida, un condimento o una mezcla de condimentos.
29. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es una bebida, una mezcla de bebidas o una bebida concentrada.

30. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es una soda o un jugo.
31. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 22; en la que el producto alimenticio o de bebida es una bebida alcohólica.
- 5 32. La composición ingerible de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31; en la que el compuesto de la Fórmula (IA) o Fórmula (IB) está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm.
33. La composición ingerible de acuerdo con la reivindicación 32; en la que el compuesto de la Fórmula (IA) o (IB) está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.
34. Un procedimiento para modular la sensación sabrosa de una composición ingerible que comprende:
- 10 a) proporcionar una composición ingerible, y
- b) combinar la composición ingerible con al menos un compuesto de la Fórmula (IA) o (IB) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal comestiblemente aceptable del mismo, para formar una composición ingerible modificada con sabor.
- 15 35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la composición ingerible es un producto alimenticio o de bebida para el consumo humano.
36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el compuesto de la Fórmula (IA) o (IB) está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm.