



CSA125848



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

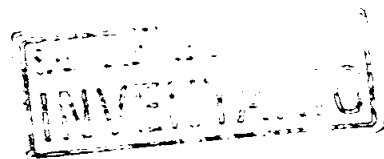


No. 10-108667-00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 160

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

10-108667

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO

**DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO
MODIFICADORES DE SABOR, CONDIMENTADORES E
INTENSIFICADORES DE SABOR**

CLASIFICACION

INTERNACIONAL

SOLICITANTE

SENOMYX, INC.

DOMICILIO

CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

brs Solicitante, Pidiu, Cur
13-10-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108667- -00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SENOMYX, INC. Dirección: 4767 Nexus Center Drive, San Diego, CA 92121, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Nacionalidad o domicilio: CALIFORNIA ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Lugar de Constitución: CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S BOGOTA	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o Domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US09/035837 Fecha: 03-03-09 Publicacion Internacional No. WO 2009/111447 A2 Fecha: 11 - 09 - 09			
6 Título (54): DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO MODIFICADORES DE SABOR, CONDIMENTADORES E INTENSIFICADORES DE SABOR			
7 Clasificación Internacional (51) _____			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US	(32) Fecha 03/03/2008 19/12/2008	(31) Número de Solicitud 61/033,140 61/139,421
9 Comprobante de pago No. Fecha:			

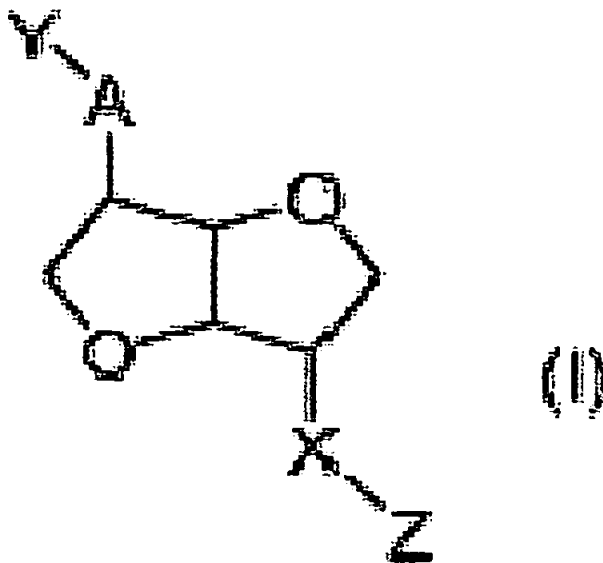
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

- 1) **TACHDJIAN, Catherine**
3905 Caminito Terviso,
San Diego, California 92122, USA
Nacionalidad: Estadounidense
- 2) **KARANEWSKY, Donald S.**
1797 Continental Lane,
Escondido, California 92029, USA
Nacionalidad: Estadounidense
- 3) **ADAMSKI-WERNER, Sara L.**
1349 Gregory Street,
San Diego, California 92102, USA
Nacionalidad: Estadounidense
- 4) **YAMAMOTO, Jeffrey M.**
13004 LaPorta Point,
San Diego, California 92130, USA
Nacionalidad: Estadounidense
- 5) **SERVANT, Guy**
17343 Albert Avenue,
San Diego, California 92127 USA
Nacionalidad: Canadiense

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO 2009/111447 A2

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

LU, Yong
Cooley LLP
777 6th Street, NW
Suite 1100
Washington, DC 20001
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 August 2010 (25.08.2010)	
Applicant's or agent's file reference SENO-01202WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2009/035837	International filing date (day/month/year) 03 March 2009 (03.03.2009)

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SERVANT, Guy 17343 Albert Avenue San Diego, California 92127 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	CA	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SERVANT, Guy 17343 Albert Avenue San Diego, California 92127 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	CA	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States. The request for recording of the above change was received by the International Bureau between 20 and 30 months from the priority date.

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ruby Serge
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

- (51) International Patent Classification:
C07D 493/04 (2006.01) C07D 493/02 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/035837
- (22) International Filing Date:
3 March 2009 (03.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/033,140 3 March 2008 (03.03.2008) US
61/139,421 19 December 2008 (19.12.2008) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): SENO-MYX, INC. [US/US]; 4767 Nexus Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US). SERVANT, Guy [CA/US]; 17343 Albert Avenue, San Diego, California 92127 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): TACHDJIAN, Catherine [US/US]; 3905 Caminito Terviso, San Diego, California 92122 (US). KARANEWSKY, Donald S. [US/US]; 1797 Continental Lane, Escondido, California 92029 (US). ADAMSKI-WERNER, Sara L. [US/US]; 1349 Gregory Street, San Diego, California 92102 (US).
- (74) Agents: LU, Yong et al.; Cooley Godward Kronish LLP, 777 6th Street, N.W., Suite 1100, Washington, District Of Columbia 20001 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ISOSORBIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS FLAVOR MODIFIERS, TASTANTS, AND TASTE ENHANCERS

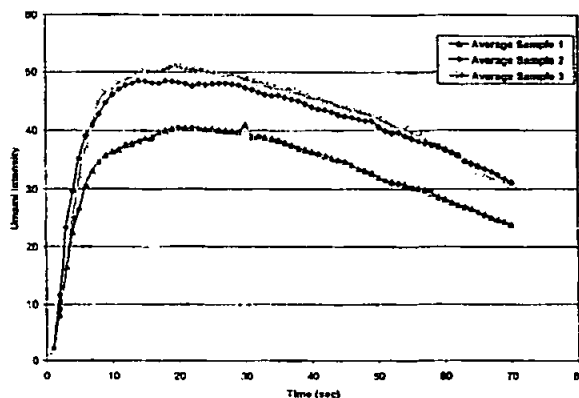
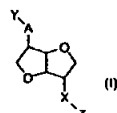


FIGURE 1.

(57) Abstract: The present invention provides isosorbide derivatives having the formula shown below and certain subgenera or species thereof, as flavor or taste modifiers, particularly, savory ('umami') taste modifiers, savory flavoring agents and savory flavor enhancers in foods, beverages, and other comestible compositions,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/035837**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 493/04(2006.01); C07D 493/02(2006.01);

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 493/04, C07D 493/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eCOMPASS(KIPO internal)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- A	NOREN-MULLER, A. ET AL., "DISCOVERY OF PROTEIN PHOSPHATASE INHIBITOR CLASSES BY BIOLOGY-ORIENTED SYNTHESIS", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 2006, VOL.103, NO. 28, pages 10606-10611. see supporting materials and methods, which is published as supporting information on the PNAS web site; table 3, compounds 1, 8.	1-5, 13-15 ----- 6-12, 16
X	MURI, E.M.F. ET AL., "PSEUDO-PEPTIDES DERIVED FROM ISOMANNIDE AS POTENTIAL INHIBITORS OF SERINE PROTEASES", AMINO ACIDS, 2005, VOL. 28, NO. 4, pages 413-419. see scheme 3, compound 7a-g, 8.	1, 2, 11-15
X	KANG, S.H. & RYU, D.H., "INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF C2 SYMMETRIC AND MESO-iodo AMINO ALCOHOLS: A SYNTHETIC APPROACH TO AZASUGARS", TETRAHEDRON LETTERS, 1997, VOL.38, NO.4, pages 607-610. see scheme 1, compound 7.	11
P,X	US 2009/0018300 A1 (BLOOM, P.D.) 15 January 2009 see scheme III; [0084] 4c, 4d	1, 11, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 OCTOBER 2009 (06.10.2009)

Date of mailing of the international search report

06 OCTOBER 2009 (06.10.2009)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

KANG, TAI HYUN

Telephone No. 82-42-481-5627



Information on patent family members

PCT/US2009/035837

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009/0018300 A1	15.01.2009		NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2008)

**DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO MODIFICADORES DE
SABOR, CONDIMENTADORES E INTENSIFICADORES DE SABOR**

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reclama la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/033,140, presentada el 3 de marzo de 2008 y titulada "Isosorbide Derivatives and Their Use as Flavor Modifiers, Tastants and Taste Enhancer" (Derivados de isosorbide y su uso como modificadores de sabor, condimentadores e intensificadores de sabor); y de la
10 solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/139,421, presentada el 19 de diciembre de 2008, titulada "Isosorbide Derivatives and Their Use as Flavor Modifiers, Tastants and Taste Enhancers" (Derivados de isosorbide y su uso como modificadores de sabor, condimentadores e intensificadores de sabor),
15 cuyo contenido queda incorporada aquí en su totalidad por medio de esta referencia, para todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCION

20

La presente invención se refiere a derivados de isosorbide y su uso como modificadores de sabor o de gusto, tales como saborizantes o agentes impartidores de sabor o como intensificadores de sabores o de gustos; más en particular, como modificadores de gusto condimentado ("umami"), agentes impartidores de sabor condimentado, e intensificadores de sabor
25 condimentado, para alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles o no comestibles.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30

Durante siglos se ha añadido varias composiciones y/o

compuestos naturales y no naturales a alimentos, bebidas y/o composiciones
comestibles para mejorar su gusto. Si bien se ha sabido desde hace mucho
que solamente hay unos pocos tipos básicos de "gustos" (dulce, agrio, amargo,
salado y "umami"/sápido, la base biológica y bioquímica de la percepción del
5 sabor se entendía deficientemente y la mayoría de los agentes mejoradores o
modificadores del gusto han sido descubiertos en gran parte mediante procesos
simples de iteración.

Uno de los cinco gustos básicos es el sabor "sápido" o "umami"
del glutamato monosódico ("MSG"), que se añade ahora comúnmente a
10 muchas composiciones de alimentos y bebidas, para mejorar
convenientemente su sabor "sápido" o condimentado. Se sabe que el MSG
produce reacciones adversas en algunas personas; pero se ha hecho muy
poco avance en la identificación de sustitutos artificiales para el MSG. Se sabe
que unos pocos materiales que ocurren en la naturaleza pueden incrementar o
15 intensificar la efectividad del MSG como agente impartidor de sabor
condimentado, de modo que se necesite menos MSG para una aplicación
impartidora de sabor dada. Por ejemplo, se sabe que los compuestos
nucleótidos que ocurren en la naturaleza, monofosfato de inosina (IMP) o
monofosfato de guanosina (GMP) tienen efecto sinérgico y/o multiplicador
20 sobre el gusto condimentado del MSG. No obstante, tanto el IMP como el
GMP son difíciles y costosos tanto de sintetizar como de aislar y purificar de
fuentes naturales, y por consiguiente, tienen aplicación práctica limitada a
muchas necesidades comerciales en composiciones de alimentos. Los
compuestos menos costosos, que proveerían y/o reemplazarían el sabor del
25 propio MSG, o que multiplicarían la efectividad de cualquier MSG que estuviese
presente, por ejemplo, para reemplazar la necesidad de aditivos para IMP o
GMP, podría ser de valor muy alto. Esto es especialmente cierto si se pudieran
usar los compuestos a concentraciones bajas, a fin de reducir al mínimo los
costos y los posibles riesgos para la salud.

30 En años recientes se han hecho avances sustanciales en la

biotecnología y, en particular, en la comprensión de los fenómenos biológicos y bioquímicos de la percepción del gusto. Por ejemplo, las proteínas receptora de gusto involucradas en la percepción del gusto han sido identificadas recientemente en los mamíferos. En particular, se cree que dos diferentes

5 familias de receptores acoplados a la proteína G, están involucrados en la percepción del gusto; se han identificado como T2R y T1R (ver, por ejemplo, Nelson y coautores, *Cell* (2001) 106(3): 381-390; Adler y coautores, *Cell* (2000) 100(6): 693-70; Chandrashekar y coautores, *Cell* 2000) 100: 703-711; Matsumami y coautores, *Nature* (2000) 404: 601-604; Li y coautores, *Proc.*

10 *Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99: 4962-4966; Montmayeur y coautores, *Nature Neuroscience* (2001) 4(S): 492-498; la patente estadounidense No. 6,462,148 y las publicaciones del TCP WO 02/06254, WO 00/63166 art, WO 02/064631 y WO 03/001876; así como la publicación de patente estadounidense No. 2003-0232407 A1). Las descripciones completas de los artículos, de las solicitudes

15 de patente y de las patentes expedidas, citadas inmediatamente arriba, quedan incorporadas aquí mediante esta referencia, para cualquier propósito, incluyendo: a) su descripción de las identidades y estructuras de las proteínas receptoras del gusto en los mamíferos T2R y T1R; b) los métodos para expresar artificialmente esos receptores en las líneas de células; c) el uso de

20 las líneas de células resultantes para depurar compuestos como agentes impartidores de sabor "condimentado"; y d) análisis y/o discriminaciones a alta producción, que midan la actividad receptora de T1R1/T1R3 o T1R2/T1R3, mediante imaginería fluorométrica, en presencia de compuestos de blanco.

Si bien la familia T2R incluye más de 25 genes que están

25 involucrados en la percepción del gusto amargo, la familia T1R incluye únicamente tres miembros: T1R1, R1R2 y T1R3 (ver Li y coautores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99: 4962-4966). Recientemente se describió en WO 02/064631 y/o en WO 03/001876, que algunos miembros de T1R, cuando son coexpresados en líneas de células de mamífero adecuadas, se ensamblan

30 para formar receptores de gusto funcionales. En particular, se encontró que la

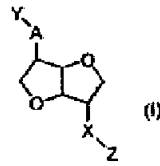
coexpresión de T1R1 y T1R3 en una célula huésped adecuada da por resultado un receptor de gusto condimentado("umami") T1R1/T1R3 funcional que responde a estímulos de gusto condimentado, incluyendo el glutamato monosódico (Ver Li y coautores (id)).

5 Recientemente se han presentado ciertas solicitudes de patente estadounidenses e internacionales, por algunos de los solicitantes de la presente, que describían el uso de ciertos compuestos como condimentadores de umami y/o dulce, y/o como intensificadores sinérgicos del gusto "Umami" de MSG y/o del gusto dulce de una variedad de edulcorantes naturales y
10 artificiales. Ver, por ejemplo, la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. de serie 60/494,071, presentada el 6 de agosto de 2003; la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. de serie 60/552,064, presentada el 9 de marzo de 2004; la solicitud de patente de utilidad de los Estados Unidos No. de serie 10/913,303, presentada el 6 de agosto de 2004 y
15 publicada como publicación de patente estadounidense No. US-2005-0084506-A1, el 21 de abril de 2005; y la solicitud de patente del TCP No. de serie PCT/US04/25419, presentada el 6 de agosto de 2004 y publicada como publicación del TCP WO 2005/041684, el 12 de mayo de 2005; y la publicación del TCP WO 2005/015158, publicada el 17 de febrero de 2005. Las
20 descripciones completas de las solicitudes de patente citadas inmediatamente arriba, quedan incorporadas aquí por medio de esta referencia para todos los propósitos, incluyendo su descripción de las identidades y de las estructuras de los compuestos que pueden servir como agente impartidores de sabor "sápido" o dulce o como intensificadores de esos sabores, potenciales. No obstante,
25 sigue habiendo necesidad de nuevos y mejorados compuestos intensificadores del gusto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto que

tiene la fórmula estructural (I):



5 o su sal, su solvato, su N-óxido y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una unión covalente;

Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido,

10 heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;

15 X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, 20 -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;

25 Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido,

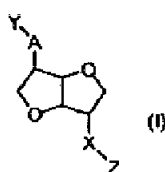
carbociclilo o carbociclilo sustituido;

Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

con las siguientes condiciones: (a) cuando A es triazol o tetrazol, entonces -X-Z no es -O-alquilo, -O-acilo ni sulfonamido; (b) cuando A es tetrazol y Z es ciclohexilo, entonces X no es -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-; y (c) cuando A es una unión covalente, entonces Y no es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I):

15



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una unión covalente;

20 Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹)C(O)R², -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹)C(S)NR²R⁶, -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R², -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹)C(O)OR², -N(R¹)C(O)NR²R⁶, -N(R¹-C(O)-C(O)-

25

30

NR^2R^6 , $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, o $-\text{P}(\text{O})\text{R}^1\text{R}^2$;
 X es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
 $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^4)-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^3)-$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^3)-\text{NR}^4-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^4)-$,
 5 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^3)-$,
 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{O}-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^5)-$,
 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)-$, o $-\text{P}(\text{O})\text{R}^3-$;

Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo
 10 sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo,
 heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo,
 heteroarilalquilo sustituido, heterocicliclilo, heterocicliclilo sustituido,
 carbociclilo o carbociclilo sustituido;

15 Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente
 hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,
 alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo,
 heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo,
 20 carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para
 modular el gusto condimentado de una composición, que comprende combinar
 la composición con al menos un compuesto de la fórmula (I):



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una unión covalente;

30 Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,

- alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
- X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;
- Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;
- Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que muestra las calificaciones promedio de los participantes en la prueba de intensidad de sapidez en dos sesiones para un periodo de calificación de 70 segundos; n = 33 (17 integrantes del panel x 1 rep x día 1 y 16 integrantes del panel x 1 rep x día 2).

La figura 2 es una gráfica que muestra las calificaciones promedio para la intensidad de umami durante un periodo de 70 segundos, para tres muestras.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención puede ser comprendida más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de varias modalidades de la invención y los ejemplos incluidos aquí, y a los dibujos químicos y las tablas, y a su descripción previa y siguiente. Antes de exponer y describir los compuestos, las composiciones y/o los métodos de la presente, se debe entender que, a menos que se indique específicamente de otra manera por las reivindicaciones, la invención no está limitada a alimentos específicos ni a métodos específicos para la preparación de alimentos, a portadores o formulaciones comestibles específicas, ni a modos particulares de formular los compuestos de la invención a productos comestibles o composiciones destinadas a administración oral, debido a que, ya que, como lo saben bien quienes tienen experiencia ordinaria en las técnicas relevantes, dichos aspectos puede variar, por supuesto. También debe entenderse que la terminología usada aquí tiene la finalidad de describir las modalidades particulares únicamente, y no se pretende que sea restrictiva.

30

DEFINICIONES

Un "portador o excipiente aceptable para uso comestible" es un medio y/o una composición sólidos o líquidos, que se usa para preparar una forma de dosis dispersada, deseada, del compuesto de la invención, a fin de

5 administrar el compuesto de la invención en una forma dispersada o diluida, de modo que se eleve al máximo la efectividad biológica del compuesto de la invención. Los portadores aceptables para uso comestible incluyen muchos ingredientes comunes de alimentos, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o de verduras, vinagre, marinadas, cerveza, vino,

10 emulsiones de agua natural en grasas, tales como leche o leche condensada, aceites comestibles y polvos de hornear, ácidos grasos y sus ésteres de alquilo, oligómeros de bajo peso molecular, de propilenglicol; ésteres glicerílicos de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medios acuosos; sales, tales como cloruro de sodio, harinas de

15 trigo, solventes, tales como etanol, diluyentes sólidos comestibles, tales como polvos o harinas de verduras, u otros vehículos líquidos; auxiliares de dispersión o suspensión; agentes superficialmente activos, agentes isotónicos, agentes espesadores o emulsificantes, conservadores, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares.

20 Un "sabor" en la presente se refiere a la percepción de gusto y/o aroma en un sujeto, que incluye dulce, ácido, salado, amargo, umami y otros. El sujeto puede ser un humano o un animal.

Un "agente impartidor de sabor" en la presente se refiere a un compuesto o a una sal del mismo aceptable para aplicación biológica, que

25 induce un sabor o un gusto en un animal o un humano.

Un "modificador de sabor" en la presente se refiere a un compuesto o su sal aceptable para aplicación biológica, que modula, incluyendo la intensificación o la potenciación, e induce los gustos y/o el aroma de un agente impartidor de sabor natural o sintético, en un animal o un

30 humano.

Un "intensificador de sabor" en la presente se refiere a un compuesto, o su sal aceptable para aplicación biológica, que modula, incluyendo la intensificación o la potenciación, e induce los gustos y/o el aroma de un agente impartidor de sabor natural o sintético, en un animal o un humano.

Un "intensificador de sabor" en la presente se refiere a un compuesto o una sal del mismo aceptable para aplicación biológica, que intensifica y/o multiplica los gustos o el aroma de un agente impartidor de sabor natural o sintético, o de una composición comestible que comprende el intensificador de sabor.

"Sabor condimentado" o "sabor sávido" se refiere en la presente al gusto "umami", inducido típicamente por MSG (glutamato monosódico) en un animal o en un humano.

"Agente impartidor de sabor condimentado", "compuesto condimentado" o "compuesto activador del receptor condimentado" en la presente se refieren a un compuesto, o su sal aceptable para aplicación biológica, que dispara un sabor condimentado detectable en un sujeto, por ejemplo, MSG (glutamato monosódico) o un compuesto que activa un receptor T1R1/T1R3 *in vitro*. El sujeto puede ser un humano o un animal. Los compuestos de la presente invención son agentes o compuestos impartidores de sabor condimentado.

Un "modificador de sabor condimentado" en la presente se refiere a un compuesto o su sal aceptable para aplicación biológica, que modula, incluyendo la intensificación o la potenciación, la inducción y el bloqueo, el gusto condimentado de un agente impartidor de sabor condimentado, natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG) en un animal o un humano.

Un "intensificador de sabor condimentado" se refiere en la presente a un compuesto o su sal aceptable para aplicación biológica, que intensifica o potencia el gusto condimentado de un agente impartidor de sabor

condimentado, natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG) en un animal o un humano.

Un "compuesto activador del receptor de umami" se refiere en la presente a un compuesto que activa un receptor de umami, tal como un
5 receptor de T1R1/T1R3.

Un "compuesto modulador de receptor de umami" se refiere en la presente a un compuesto que modula (activa, intensifica o bloquea) un receptor de umami.

Un "compuesto intensificador del receptor de umami" se refiere en
10 la presente a un compuesto que intensifica o potencia el efecto de un compuesto activador del receptor de umami, natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG).

Una "cantidad moduladora del sabor condimentado" se refiere en la presente a una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), que es suficiente
15 para alterar (incrementar o bien disminuir) el gusto condimentado en un producto o una composición comestibles o medicinales, o un precursor de él, lo suficiente para ser percibido por un sujeto humano. En muchas modalidades de la invención es necesario que esté presente por lo menos alrededor de 0.001 ppm del compuesto heterocíclico a fin de que la mayoría de los sujetos
20 humanos perciban una modulación del sabor condimentado de una composición comestible que comprende el compuesto heterocíclico. Una variedad amplia de concentraciones que se emplearían típicamente, a fin de proveer económicamente un grado conveniente de modulación de sabor condimentado, puede ser de alrededor de 0.001 ppm a 100 ppm, o una escala
25 reducida de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 10 ppm. Las escalas alternativas de las cantidades moduladoras del sabor condimentado pueden ser de alrededor de 0.01 ppm a alrededor de 30 ppm; de alrededor de 0.05 ppm a alrededor de 15 ppm; de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 5 ppm; o de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 3 ppm.

30 Una "cantidad intensificadora del sabor condimentado" se refiere

en la presente a una cantidad de un compuesto que es suficiente para intensificar el gusto de un agente impartidor de sabor natural o sintético, por ejemplo, glutamato monosódico (MSG) en un producto o composición naturales o sintéticos, como lo percibe un animal o un humano. Una escala amplia de
 5 una cantidad intensificadora del sabor condimentado puede ser de alrededor de 0.001 ppm hasta 100 ppm, o una escala reducida de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 10 ppm. Otras escalas alternativas de cantidades intensificadoras de sabor condimentado pueden ser de alrededor de 0.01 ppm a alrededor de 30 ppm; de alrededor de 0.05 ppm a alrededor de 15 ppm; de alrededor de 0.1
 10 ppm a alrededor de 5 ppm; o de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 3 ppm.

Una "cantidad moduladora de receptor de umami" se refiere aquí a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, intensificar o bloquear) una proteína receptora del gusto umami. En muchas modalidades de la invención una cantidad moduladora del receptor de umami
 15 es por lo menos alrededor de 1 pM, o por lo menos alrededor de 1 nM, o por lo menos alrededor de 10 nM o por lo menos alrededor de 100 nM (es decir, alrededor de 0.1 μ M).

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

Un "receptor de umami" es un receptor de gusto que puede ser modulado por un compuesto condimentado. De preferencia un receptor de umami es un receptor acoplado a proteína G, y más preferible, el receptor de
 25 umami es un receptor de T1R1/T1R3.

Los compuestos de la invención modulan un receptor de umami y, de preferencia, son agonistas del receptor de 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
 30 produce también un sabor condimentado percibido en una prueba de gusto.

Por lo tanto, es conveniente que dichos compuestos de la invención sirvan como reemplazo o como intensificador de MSG, que no es bien tolerado por algunos, por ejemplo, en los productos comestibles.

Además, este efecto agonista también es responsable del efecto de gusto condimentado sinérgico, que ocurre cuando se combina un compuesto de la invención con otro agente impartidor de sabor condimentado, tal como MSG. Los nucleótidos IMP o GMP son añadidos convencionalmente a MSG para intensificar el sabor condimentado de MSG, de modo que se necesite relativamente menos MSG para proveer el mismo sabor condimentado, en comparación con el MSG solo. Por lo tanto, es conveniente que los compuestos de la invención que se combinan con otro agente impartidor de sabor condimentado, tal como MSG, eliminen la necesidad de añadir nucleótidos costosos, tales como IMP, como intensificadores de sabor, al mismo tiempo que reducen o eliminan, concomitantemente, la cantidad de un compuesto condimentado, tal como MSG, necesario para proveer el mismo sabor condimentado en comparación con el compuesto condimentado o el MSG solos.

Un "efecto sinérgico" se refiere a un sabor condimentado intensificado de una combinación de compuestos condimentados o de compuestos activadores de receptor, en comparación con la suma de los efectos de gusto o los efectos de sabor asociados, asociados con cada compuesto individual. En el caso de los compuestos intensificadores condimentados un efecto sinérgico sobre la efectividad del MSG puede estar indicado para un compuesto de la fórmula (I) que tiene una proporción ED_{50} (definida aquí más adelante) de 2.0 o más o, de preferencia, 5.0 o más, o 10.0 o más, o 15.0 o más.

Cuando los compuestos descritos aquí incluyen uno o más centros quirales, la estereoquímica de dichos centros quirales puede estar independientemente en la configuración R o S, o como una mezcla de ambas. Los centros quirales pueden estar designados adicionalmente como R o S o

como R,S o como dD, 1L o d,1, D,L. Correspondientemente, los compuestos de la invención, si pueden estar presentes en forma ópticamente activa, pueden estar presentes en la forma de una mezcla racémica de enantiómeros, o en la forma de cualquiera de los enantiómeros separados, en forma
5 sustancialmente aislada y purificada, o como una mezcla que comprende cualquier proporción relativa de los enantiómeros. Cuando se indica así en las reivindicaciones de la presente, si se desea un enantiómero individual de los compuestos heterocíclicos potencialmente activos ópticamente descrito, ya sea por razones de salud o de eficacia, de preferencia está presente en un
10 exceso enantiomérico de por lo menos alrededor de 80 por ciento, o por lo menos alrededor de 90 por ciento, o por lo menos alrededor de 95 por ciento, o por lo menos alrededor de 98 por ciento, o por lo menos alrededor de 99 por ciento, o por lo menos alrededor de 99.5 por ciento.

Como se usa aquí, "residuo de hidrocarburo" o "radical
15 hidrocarburo" se refiere a un subgrupo o radical químico dentro de un compuesto químico mayor, que contiene únicamente átomos de carbono y de hidrógeno. El residuo de hidrocarburo puede ser alifático o aromático, de cadena recta, cíclico, ramificado, saturado o insaturado. En muchas modalidades, los residuos de hidrocarburo son de tamaño dimensional limitado
20 y de peso molecular limitado, 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.

El residuo de hidrocarburo, cuando se describe como "sustituido",
25 contiene o está sustituido 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, NH₂, NO₂, SO₃H y otros similares) sobre y encima de los átomos de carbono y de hidrógeno del residuo sustituyente. Los residuos de hidrocarburo sustituidos
30 también pueden contener grupos carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo y

otros similares, o contienen heteroátomos insertados en el "esqueleto" del residuo de hidrocarburo.

Como se usa aquí, un grupo o residuo "inorgánico" se refiere a un sustituyente radical neutro, catiónico o aniónico, en las moléculas orgánicas descritas o reivindicadas aquí, que tiene de uno a 16 átomos, que no incluyen el carbono; pero que sí contienen otros heteroátomos de la table periódica, que incluyen, de preferencia, uno o más átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, O, N, S, uno o más halógenos, o iones de metal alcalino o de metal alcalino-térreo. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero sin limitación a ellos: H, Na⁺, Ca⁺⁺ y K⁺; halógenos que incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, OH, SH, SO₃H, SO₃⁻, PO₃H, PO₃⁻, NO, NO² o NH₂, y otros similares.

Como se usan aquí, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" incluyen sustituyentes monovalentes de cadena recta, de cadena ramificada y cíclicos, que están respectivamente saturados, insaturados con al menos una doble ligadura, e insaturados con al menos una triple ligadura.

"Alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo que puede ser formado conceptualmente de un alcano eliminando el hidrógeno de la estructura de un compuesto de hidrocarburo no cíclico que tiene cadenas de carbono rectas o ramificadas, y reemplazando el átomo de hidrógeno con otro átomo o con un grupo sustituyente orgánico o inorgánico. En algunas modalidades de la invención, los grupos alquilo son "alquilo de C1 a C6", tales como: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, teramilo, hexilo y similares. Muchas modalidades de la invención comprenden grupos "alquilo de C1 a C4" (alternativamente denominados grupos "alquilo inferior"), que incluyen, pero sin limitación a ellos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario.. Algunos de los grupos alquilo preferidos de la invención tienen tres o más átomos de carbono, de preferencia 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 p residuo alquilo que comprende por lo menos una doble ligadura de carbono a carbono. En algunas modalidades, los grupos alquenilo son "alquenos de C2 a C7", que están ejemplificados por vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-
 5 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 recta y ramificada. En otras modalidades, los alquenos están limitados a dos hasta cuatro átomos de carbono.

El término "alquinilo" es análogo a un grupo o radical alquilo que
 10 comprende por lo menos una triple ligadura de carbono a carbono. Los grupos alquinilo preferidos son "alquinos de C2 a C7", tales 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 los dienos y los trienos de cadenas recta y ramificada, incluyendo los eninos.

15 Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido" y "alqueno sustituido" denotan que los grupos o radicales alquilo, alquenilo o alquinilo que se describen aquí, en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos conceptualmente con uno o más, y de preferencia uno o dos, grupos o radicales sustituyentes orgánicos o
 20 inorgánicos, seleccionados independientemente, que pueden incluir un halógeno, grupos hidroxilo, amino, SH, un alcoxi o alcoxialquilo de C1 a C7, oxo, cicloalquilo de C3 a C7, naftilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, heterociclo, heterociclo sustituido, imidazolilo, indolilo, pirrolidinilo, acilo de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, nitro, carboxi, carbamoilo, carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6)carboxiamida, N,N-di(alquil de C1 a C6)
 25 carboxiamida, ciano, metilsulfonilamino, tiol, alquiltio de C1 a C4 o alquilsulfonilo de C1 a C4. Los grupos alquilo sustituido pueden estar sustituidos una o más veces, y de preferencia una o dos veces, con el mismo sustituyente o con diferentes sustituyentes. En muchas modalidades de la
 30 invención, un grupo preferido de grupos sustituyentes para un alquilo sustancial

incluyen grupos hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi. En muchas modalidades de la invención que comprenden las listas anteriores de grupos sustituyentes, un grupo todavía más preferido de

5 grupos sustituyentes incluye: los grupos hidroxilo, SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi.

Los ejemplos de los grupos alquilo sustituido anteriores incluyen los grupos 2-oxo-prop-1-ilo, 3-oxo-buten-1-ilo, cianometilo, nitrometilo, clorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, tetrahidropiranioloximetilo, trioloximetilo,

10 propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, aliloxycarbonilmetilo, aliloxycarbonilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo, terbutoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-aminopropilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-bromoetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-indoetilo, 2-indoetilo, 1-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo,

15 1-bromopropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2-benzoil-2-aminoetilo, N-acetil-2-aminoetilo, N-benzoil-1-aminoetilo, N-acetil-1-aminoetilo y otros similares.

Los ejemplos de grupos alqueno sustituido incluyen los grupos

20 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 otros similares. El isomerismo geométrico no es crítico, y se pueden incluir todos los isómeros geométricos para una doble ligadura sustituida dada.

Los ejemplos de grupos alquino sustituido incluyen fenilacetilen-

25 1-ilo, 1-fenil-2-propin-1-ilo y similares.

"Heteroalquilo" se refiere a grupos alquilo en los que uno o más de los átomos de carbono (y, opcionalmente, cualquier átomo de hidrógeno asociado) están reemplazados, cada uno independiente de los demás, con el mismo heteroátomo o grupo heteroatómico o con diferentes heteroátomos o

30 grupos heteroatómicos. Los heteroátomos típicos o los grupos heteroatómicos

típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación a ellos: O, S, N, Si, -NH-, -S(O)-, S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y otros similares, y combinaciones de ellos. Los heteroátomos o los grupos heteroatómicos pueden ser colocados en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden estar incluidos en esos grupos incluyen, pero sin limitación a ellos: -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR₂-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR₂-, -PR-, -P(O)₂-, -POR-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR₂ y otros similares; donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Haloalquilo" es un grupo o residuo alquilo sustituido, donde uno o más hidrógeno del grupo alquilo correspondiente han sido reemplazados 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 los grupos haloalquilo preferidos incluyen los 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 los grupos haloalcoxi preferidos incluyen los grupos trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "oxo" denota un átomo de carbono unido a dos átomos de carbono adicionales, sustituidos con un átomo de oxígeno, unidos con doble ligadura al átomo de carbono, formando de esa manera un radical o residuo cetona.

"Alcoxi" o "alcoxilo" se refieren a un radical o grupo -OR, donde R es un radical alquilo. En algunas modalidades, los grupos alcoxi pueden ser de C1 a C8; y en otras modalidades, pueden ser grupos alcoxi de C1 a C4; donde

R es alquilo inferior, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terbutoxi y otros grupos alcoxi similares. El término "alcoxi sustituido" significa que el grupo R es un grupo o residuo alquilo sustituido. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen los grupos trifluorometoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y alcoxialquilo, tales como metoximetilo, metoxietilo, polioxoetileno, polioxopropileno y otros grupos similares.

"Alquilamina" se refiere a -NHR o -NR_2 , donde cada R es independientemente un radical alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilamina pueden ser de C1 a C8; y en otras modalidades pueden ser grupos alquilamina de C1 a C4, donde R es un alquilo inferior, tal como un grupo metilamina, etilamina, propilamina, N,N-metiletilamina, N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, N,N-diisopropilamina, y otros grupos alquilamina similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo o radical -R-O-R' , en el que R y R' son grupos alquilo. En algunas modalidades, los grupos alcoxialquilo pueden ser de C1 a C8, y en otras modalidades pueden ser de C1 a C4. En muchas modalidades, tanto R como R' son un grupo alquilo inferior, tal como los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terbutoxi y otros grupos alcoxi similares. Los ejemplos de los grupos alcoxialquilo incluyen los grupos metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y metoxibutilo y otros grupos similares.

"Aciloxi" se refiere a un grupo éster $\text{RCO}_2\text{-}$, en el que R es un grupo o radical alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; donde el radical R comprende de uno a siete o de uno a cuatro átomos de carbono. En muchas modalidades, R es un radical alquilo, y dichos radicales aciloxi están ejemplificados por formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi y otros similares. En otras modalidades, los grupos R son alquilos de C1 a C4.

Cuando se usa aquí, "acilo" comprende las definiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y las heteroformas relacionadas, que están acopladas a un

residuo orgánico adicional a través de un grupo carbonilo para formar un radical o grupo cetona. Los grupos acilo preferidos son "acilo de C1 a C7", tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y otros similares. Se prefiere más que los grupos acilo
 5 sean acetilo y benzoilo.

El término "acilo sustituido" denota un grupo acilo en el que el grupo R está sustituido por uno o más, y de preferencia uno o dos, grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo, cicloalquilo, naftilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, anillo heterocíclico, anillo
 10 heterocíclico sustituido, imidazolilo, indolilo, pirrolidinilo, alcoxi de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, nitro, éster de alquilo de C1 a C6, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6)carboxiamida, N,N-di(alquil de C1 a C6)carboxiamida, ciano, metilsulfonilamino, tiol, alquiltio de C1 a C4 o grupos alquilsulfonilo de C1 a C4.
 15 Los grupos acilo sustituido pueden estar sustituidos una o más veces, y de preferencia una o dos veces, con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes.

Los ejemplos de grupos acilo sustituido de C1 a C7 incluyen: 4-fenilbutiroilo, 3-fenilbutiroilo, 3-fenilpropanoilo, 2-ciclohexanilacetilo, ciclohexancarbonilo, 2-furanoilo y 3-dimetilaminobenzoilo.
 20

"Carbociclilo", cuando se usa aquí, denota un radical hidrocarburo saturado, insaturado o parcialmente saturado, que tiene algunos o todos los átomos de carbono enlazados en una o más estructuras anulares. Carbociclilo incluye: cicloalquilo, cicloalquilenilo, cicloalquenilo, cicloalquenileno y otros
 25 similares, tales como, por ejemplo, ciclohexilmetileno.

Los residuos o grupos cicloalquilo están relacionados estructuralmente con los compuestos de hidrocarburo cíclicos monocíclicos o bicíclicos, en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un grupo sustituyente orgánico o inorgánico. Los cicloalquilos de la
 30 presente invención comprenden por lo menos 3 y hasta 12 átomos de carbono

de anillo, o más preferible, de 3 a 8 átomos de carbono de anillo o todavía más preferible, de 4 a 6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de dichos residuos cicloalquilo incluyen: anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y cicloalcanos bicíclicos saturados o policíclicos fundidos, tales como los grupos decalina, los grupos norbornilo o adamantilo policíclicos, y otros similares.

Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen "cicloalquilo de C3 a C7", tales como los anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De manera similar, el término "cicloalquilo de C5 a C7" incluye los anillos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

"Cicloalquilo sustituido" denota anillos de cicloalquilo, como los definidos arriba, sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, o de preferencia uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquiltio de C1 a C4, alquilsulfóxido de C1 a C4, alquilsulfonilo de C1 a C4, alquiltio sustituido de C1 a C4, alquilsulfóxido sustituido de C1 a C4, alquilsulfonilo sustituido de C1 a C4, alquilo de C1 a C4, alcoxi de C1 a C4, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxialquilo de C1 a C4, oxo, (amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino. En muchas modalidades de los grupos cicloalquilo sustituido, el grupo cicloalquilo sustituido tendrá uno, dos, tres o cuatro grupos sustituyentes, seleccionados independientemente de: los grupos hidroxi, flúor, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

El término "cicloalquileno" significa un cicloalquilo, como se definió más atrás, donde el radical cicloalquilo está unido en dos posiciones que conectan entre sí dos grupos adicionales separados. De manera similar, el término "cicloalquileno sustituido" significa un cicloalquileno, en el que el radical cicloalquilo está unido en dos posiciones que conectan entre sí dos grupos adicionales separados y que lleva adicionalmente por lo menos un sustituyente

adicional.

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

El término "cicloalquilenilo" es un anillo cicloalquenilo como se
 10 definió arriba, en el que el radical cicloalquenilo está unido en dos posiciones que conectan entre sí dos grupos adicionales separados. De manera similar, el término "cicloalquilenilo sustituido" significa un cicloalquilenilo sustituido adicionalmente, de preferencia, mediante un grupo halógeno, hidroxilo, alquiltio de C1 a C4, alquilsulfóxido de C1 a C4, alquilsulfonilo de C1 a C4, alquiltio
 15 sustituido de C1 a C4, alquilsulfóxido sustituido de C1 a C4, alquilsulfonilo sustituido de C1 a C4, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi-alquilo de C1 a C7, oxo, amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonilo, amino o amino sustituido.

El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" denota anillos de 3
 20 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 de anillo, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, insertados en el anillo. Estos anillos heterocíclicos pueden ser saturados, insaturados o
 25 parcialmente insaturados, pero de preferencia son saturados. Los anillos heterocíclicos insaturados preferidos incluyen los anillos furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzoxazol, benzotiazol, quinolinilo y anillos heteroaromáticos similares. Los anillos heterocíclicos saturados preferidos incluyen los anillos piperidilo, aziridinilo, piperidinilo, piperazinilo,
 30 tetrahidrofurano, pirrolilo y tetrahidrotiofenilo.

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

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

El término "heteroarilo" significa un derivado de arilo heterocíclico que, de preferencia, contiene un sistema de anillos de cinco miembros o de

seis miembros, conjugado y aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y/o nitrógeno, insertado en el anillo heterocíclico insaturado y conjugado. Los grupos heteroarilo incluyen porciones monocíclicas, heteroaromáticas, bicíclicas heteroaromáticas 5 enlazadas o bicíclicas heteroaromáticas fundidas. Los ejemplos de heteroarilos incluyen los anillos piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, ftalimido, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, o un furano o tiofurano unido directamente a un anillo fenilo, piridilo o pirrolilo y otros anillos heteroaromáticos insaturados y 10 conjugados, similares. Cualquier sistema de anillos heteroarílicos monocíclico, bicíclico enlazado o bicíclico fundido que tenga las características de aromaticidad en términos de la distribución de los electrones por todo el sistema anular, está incluido en esta definición. Típicamente, los sistemas de anillo heteroaromático contienen de 3 a 12 átomos de carbono de anillo y de 1 15 a 5 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "heteroarilo sustituido" significa que el heteroarilo descrito arriba está sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, de preferencia uno o dos sustituyentes, que son iguales o diferentes; sustituyentes 20 que de preferencia pueden ser los grupos halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C7, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi, alcóxicarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, amino, amino (monosustituido), amino 25 (disustituido), carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6) carboxiamida, N,N-di(alquil de C1 a C6) carboxiamida, trifluorometilo, N-((alquil de C1 a C6)sulfonil) amino o N-(fenilsulfonil) amino. En muchas modalidades de grupos heteroarilo sustituido el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, seleccionados independientemente de los grupos hidroxilo, flúor, cloro, NH₂, 30 NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metilo, etilo, isopropilo, vinilo,

trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

De manera similar, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refiere a sistemas aromáticos y heteroaromáticos que están acoplados a otro residuo a través de una cadena de carbono, que incluyen cadenas de carbono saturadas o insaturadas, sustituidas o no sustituidas, típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Estas cadenas de carbono también pueden incluir un grupo carbonilo, lo que las hace capaces de proveer sustituyentes tales como una porción acilo. De preferencia, arilalquilo o heteroarilalquilo es un grupo alquilo sustituido en cualquier posición con un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Los grupos preferidos incluyen también bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenil-n-butilo, 3-fenil-n-amilo, 3-fenil-2-butilo, 2-piridinilmetilo, 2-(2-piridinil)etilo y otros similares.

El término "arilalquilo sustituido" denota un grupo arilalquilo sustituido en la porción alquilo con uno o más, y de preferencia uno o dos grupos, preferiblemente seleccionados de halógeno, grupos hidroxilo, oxo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), guanidino, anillo heterocíclico, anillo heterocíclico sustituido, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, Acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6)-carboxiamida, N,N-(dialquil de C1 a C6) carboxiamida, ciano, N-(alquil de C1 a C6-sulfonil) amino, tiol, alquiltio de C1 a C4, alquil sulfonilo de C1 a C4; y/o el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, de preferencia uno o dos, seleccionados preferiblemente de halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi, alcoxycarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6) carboxiamida, N,N-di(alquil de C1 a C6) carboxiamida, trifluorometilo, N-((alquil de C1 a C6)sulfonil) amino,

N-(fenilsulfonyl) amino, alquileo cíclico de 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 sustituyentes, de preferencia uno o dos, que pueden ser iguales o diferentes.

- 5 Los ejemplos del término "arilalquilo sustituido" incluyen grupos tales como 2-fenil-1-clorometilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 4-(2,6-dihidroxifenil)-n-hexilo, 2-(5-ciano-3-metoxifenil)-n-pentilo, 3-(2,-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 otros similares.
- 10 El término "arilalquileo" especifica un arilalquilo, como se definió más arriba, en el que el radical arilalquilo está unido en dos posiciones, conectando entre sí 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 "arilalquileo sustituido" es
- 15 un arilalquileo como se define arriba, que está sustituido adicionalmente de preferencia con halógeno, grupos hidroxilo, hidroxilo protegido, alquiltio de C1 a C4, alquilsulfóxido de C1 a C4, alquilsulfonyl de C1 a C4, alquiltio sustituido de C1 a C4, alquilsulfóxido sustituido de C1 a C4, alquil sulfonyl de C1 a C4, alquiltio sustituido de C1 a C4, alquil sulfóxido sustituido de C1 a C4, alquil
- 20 sulfonyl sustituido de C1 a C4, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi-alquilo de C1 a C7, oxo, amino (monosustituido), amino (disustituido), trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonilo, fenilo, fenilo sustituido, feniltio, fenil sulfóxido, fenil sulfonyl, amino o amino protegido, en el anillo fenilo, o un grupo alquilo.
- 25 El término "fenilo sustituido" especifica un grupo fenilo sustituido con una o más porciones, de preferencia una o dos, seleccionadas preferentemente de los grupos que consisten de: halógeno, grupos hidroxilo, hidroxilo protegido, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, alcoxi de C1 a C7, alcoxi sustituido de C1 a C7, alcoxi-alquilo, acilo
- 30 de C1 a C7, acilo sustituido de C1 a C7, aciloxi de C1 a C7, carboxi,

alcoxicarbonilo, carboximetilo, hidroximetilo, amino, amino (monosustituido), amino (disustituido), carboxiamida, N-(alquil de C1 a C6) carboxiamida, N,N-di(alquil de C1 a C6) carboxiamida, trifluorometilo, N-((alquil de C1 a C6)sulfonyl) amino, N-(fenilsulfonyl)amino o fenilo; donde el fenilo está sustituido o no sustituido, de manera que, por ejemplo, se obtenga como resultado un bifenilo. En muchas modalidades de grupos fenilo sustituido el grupo cicloalquilo sustituido tendrá 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, seleccionados independientemente de hidroxilo, fluoro, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a átomos o iones de fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son cloro y flúor. Si bien muchos de los compuestos de la invención que tienen átomos de halógeno como sustituyentes son sumamente efectivos para unirse a los receptores de gusto Umami relevantes, esos compuestos orgánicos halogenados, en algunos casos, pueden tener propiedades toxicológicas indeseables, cuando son administrados *in vivo* a un animal. Por consiguiente, en las diversas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), si un átomo de halógeno (incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo) está enlistado como un posible sustituyente, un grupo alternativo y preferido de los sustituyentes expresamente contemplados por la presente, no incluiría los grupos halógeno.

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

El término "amino (disustituido)" se refiere a un grupo amino (NR_2) con dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: fenilo, fenilo sustituido de C6 a C10, alquilo de C1 a C6, alquilo sustituido de C1 a C6, acilo de C1 a C7 alquenilo de C2 a C7, alquinilo de C2 a C7, fenilalquilo de C7 a C12 y fenilalquilo sustituido de C7 a C12. Los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquiltio" se refiere a grupos $-\text{SR}$ en los que R es un grupo orgánico de C1 a C7 o de C1 a C4, opcionalmente sustituido, de preferencia un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terbutiltio y otros grupos similares.

El término "alquil sulfóxido" indica grupos $-\text{SO}_2\text{R}$, en los que R es un grupo orgánico de C1 a C7 o de C1 a C4, opcionalmente sustituido, de preferencia un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terbutiltio y otros grupos similares, tales como metil sulfóxido, etil sulfóxido, n-propil sulfóxido, isopropil sulfóxido, n-butil sulfóxido, secbutil sulfóxido y otros similares.

Los términos "feniltio", "fenil sulfóxido" y "fenil sulfonilo" especifican un sulfóxido ($-\text{S}(\text{O})-\text{R}$) o una sulfona ($-\text{SO}_2\text{R}$), en los que el grupo R es un grupo fenilo. Los términos "feniltio sustituido", "fenil sulfóxido sustituido" y "fenil sulfonilo sustituido" significan que el fenilo de esos grupos puede estar sustituido como se describió más atrás en referencia a "fenilo sustituido".

El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo "alcoxi" conectado a un grupo carbonilo (es decir, un éster de ácido carboxílico, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$, en el que R es de preferencia un grupo alquilo, más preferible un grupo alquilo de C1 a C4. El término "alcoxycarbonilo sustituido" denota un alcoxi sustituido unido al grupo carbonilo; y dicho alcoxi puede estar sustituido como se describió más arriba con relación a "alquilo sustituido".

El término "fenileno" significa un grupo fenilo en el que el radical fenilo está unido en dos posiciones, conectando entre sí dos grupos adicionales separados. Los ejemplos de "fenileno" incluyen: 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y

1,4-fenileno.

El término "alquileo sustituido" significa un grupo alquilo en el que el radical alquilo está unido en dos posiciones conectando entre sí dos grupos adicionales separados, y que lleva adicionalmente 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.

Uno o más de los compuestos de la invención pueden estar presentes como una sal. El término "sal" comprende aquellas sales que se forman con los aniones carboxilato y nitrógenos de amina, e incluyen las sales formadas con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos discutidos más adelante. Adicionalmente, el término incluye las sales que se forman mediante reacciones normales ácido-base, con grupos básicos (tales como heterociclos que contienen nitrógeno o grupos amino), y ácidos orgánicos o inorgánicos. Dichos ácidos incluyen los ácidos clorhídrico, fluorhídrico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mícico, D-glutámico, D-alcanfórico, glutárico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metansulfónico, bencensulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y otros ácidos similares.

El término "catión orgánico o inorgánico" se refiere a iones contrarios cargados positivamente para el anión carboxilato de una sal carboxilato. Los iones contrarios cargados positivamente, inorgánicos, incluyen, pero sin limitación a ellos, los metales alcalinos y los metales alcalino-térreos (tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.) y otros cationes metálicos divalentes y trivalentes, tales como bario, aluminio y similares, y cationes amonio (NH_4). Los cationes orgánicos incluyen cationes de amonio, derivados del tratamiento con ácido o la alquilación de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como trimetilamina, ciclohexilamina y los cationes orgánicos, tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamonio, dibenciletilen

diamonio y otros cationes similares. Ver, por ejemplo, "*Pharmaceutical Salts*", Berge y coautores, *J. Pharm. Sci.*, (1977) 66:1-19, el cual queda incorporado aquí por medio de esa referencia. Otros cationes comprendidos por el término anterior incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-
 5 metilglucosamina, y las formas protonadas de aminoácidos básicos, tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Además, cualquier forma de ion híbrido de los compuestos de la presente, formada por un ácido carboxílico y un grupo amino, es denominada mediante ese término. Por ejemplo, un catión para un anión carboxilato existirá cuando R^2 o R^3 esté
 10 sustituido con un grupo (amonio cuaternario)metilo. Un catión preferido para el anión carboxilato es el catión sodio.

Los compuestos de la invención también pueden existir como solvatos y como hidratos. Así, estos compuestos pueden cristalizar, por ejemplo, con aguas de hidratación, o una o varias o cualquier fracción de ellas,
 15 de las moléculas del solvente del licor madre. Los solvatos y los hidratos de dichos compuestos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

El término "aminoácido" incluye cualquiera de los veinte aminoácidos que ocurren en la naturaleza, o la forma D de cualquiera de los aminoácidos que ocurren en la naturaleza. Además, el término "aminoácido"
 20 incluye también otros aminoácidos que no ocurren en la naturaleza, además de los D-aminoácidos, que son equivalentes funcionales de los aminoácidos que sí ocurren en la naturaleza. Dichos aminoácidos que no ocurren en la naturaleza incluyen, por ejemplo: norleucina ("Nlc"), norvalina ("Nva"), L- o D-naftalamina, ornitina ("Orn"), homoarginina (homoArg) y otros bien conocidos en la técnica
 25 de los péptidos, tales como los descritos por M. Bodanzsky en *Principles of Peptide Synthesis*, 1a. y 2a. edición revisada, Springer-Verlag, Nueva York, NY, 1984, y 1993, y Stewart y Young *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2a. edición, Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984, ambos incorporados aquí por medio de esta referencia. Los aminoácidos y los análogos de aminoácidos
 30 pueden ser adquiridos comercialmente (Sigma Chemical Co., Advanced

Chemtech) o sintetizados usando métodos conocidos en la técnica.

Un residuo o radical de una especie química, cuando es usado en la descripción y en las reivindicaciones que vienen al final, se refiere a un fragmento estructural o una porción que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación o producto químico subsiguientes, independientemente de si el fragmento estructural o la porción se obtiene realmente de la especie química. Así, un residuo etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades repitientes $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ en el poliéster, independientemente de si se usa etilenglicol para preparar el poliéster.

El término "residuo orgánico" o "radical orgánico" define un residuo o radical que contiene carbono, que comprende por lo menos un átomo de carbono. Los residuos orgánicos pueden contener uno o más heteroátomos o pueden estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero sin limitación a ellos: alquilo o alquilos sustituidos, alcoxilos o alcoxilos sustituidos, hidroxialquilos y alcoxialquilos, cicloalquilo o cicloalquilos sustituidos, cicloalquenilo o cicloalquenilos sustituidos, heterociclos y heterociclos sustituidos, arilos y arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos, amino mono o disustituido, grupos amida, CN , CO_2H , CHO , COR' , $\text{CO}_2\text{R}'$, SR' , donde R' es un alquilo, y otros similares. Los ejemplos de especies de grupos orgánicos o residuos orgánicos incluyen, pero sin limitación a ellos: grupos o residuos NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metilo, etilo, isopropilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, fenilo, fenoxilo y piridilo y otros similares. Los residuos orgánicos comprenden 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.

Mediante el término "cantidad efectiva" de un compuesto como se provee aquí, se quiere decir una cantidad suficiente del compuesto para

proveer la regulación deseada de una función deseada, tal como la función proteína, o la inducción de un tipo particular de percepción de gusto. Como se señalará más adelante, la cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad, la condición general del sujeto, la
 5 identidad y la formulación específicas de la composición comestible, etc. Así pues, no es posible especificar una "cantidad efectiva" exacta. Sin embargo, se puede determinar una cantidad efectiva apropiada por quien tenga experiencia ordinaria en la materia, usando solamente experimentación rutinaria.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva significa la
 10 cantidad de un compuesto como se provee aquí, que cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su severidad, y de la edad, el peso etc., del paciente que se va a tratar. Cuando el compuesto de la
 15 presente está en una composición farmacéutica, puede estar en una cantidad terapéuticamente efectiva o, como alternativa, en una cantidad no terapéuticamente efectiva. En otras palabras, cuando el compuesto de la presente está en una composición farmacéutica, puede ser un ingrediente activo o un ingrediente inactivo.

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

Se debe notar que, cuando se usa en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "un", "una", "el", "la", incluyen referencia del plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.
 25 Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto aromático" incluye mezclas de compuestos aromáticos. Adicionalmente, "un compuesto de la presente invención, "el compuesto de la presente" o "el compuesto de la presente invención" se refieren a cualquier compuesto y cualesquiera compuestos amparados por la fórmula genérica (I) y/o cualesquiera subgéneros de ellos,
 30 incluyendo las mezclas racémicas, los diastereómeros, los enantiómeros, los

tautómeros o cualesquiera otros isómeros y análogos (tales como el N-óxido) de ellos, así como las sales, los solvatos (tales como, por ejemplo, el hidrato), los ésteres y/o sus profármacos.

Con frecuencia se expresan aquí las escalas como desde
 5 "alrededor de" un valor particular y/o hasta "alrededor de" otro valor particular. Cuando se expresa dicha escala otra modalidad incluye desde el primer valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando se expresan los valores como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "alrededor de", se entenderá que el valor particular forma otra modalidad. Se
 10 entenderá además que los puntos finales de cada una de las escalas son significantes, tanto en relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final.

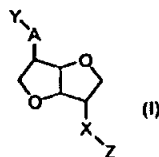
"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia descritos a continuación de ellos, puede ocurrir o no, y que la
 15 descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre, y casos en los que no. Por ejemplo, la frase "alquilo inferior opcionalmente sustituido" significa que el grupo alquilo inferior puede estar sustituido o no, y que la descripción incluye tanto el alquilo inferior no sustituido como los álkilos inferiores en los que hay sustitución.

20

LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

25



o su sal, su solvato, su N-óxido y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una unión covalente;

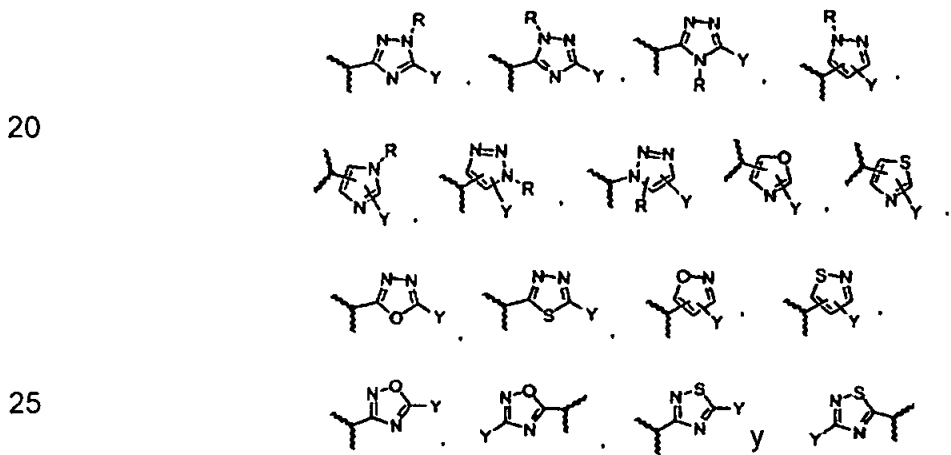
30 Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,

- alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicliclilo, heterocicliclilo sustituido, heterocicliclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
- X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;
- Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicliclilo, heterocicliclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;
- Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

con las siguientes condiciones: (a) cuando A es triazol o tetrazol, entonces -X-Z no es -O-alquilo, -O-acilo ni sulfonamido; (b) cuando A es tetrazol y Z es ciclohexilo, entonces X no es -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-; y (c) cuando A es una unión covalente, entonces Y no es hidrógeno.

5 En una modalidad del compuesto de la fórmula (I), Y es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. En otra
10 modalidad del compuesto de la fórmula (I) Y es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

 En una modalidad del compuesto de la fórmula (I), A es
15 heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros. En otra modalidad del compuesto de la fórmula (I), A tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:



donde:

cada R, independientemente, está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,
30 alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

- Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,
 5 alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y
- 10 cada uno de R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo,
 15 carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En una modalidad del compuesto de la fórmula (I):

- A es heteroarilo monocíclico de cinco miembros; Y es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido,
 20 arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

- X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -
 25 N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -NR³-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)(R³);

- Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 30 sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido; y cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tiene una fórmula estructural (Ia):



o su sal, su solvato o su N-óxido; donde:
X^a es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R³)-, -C=N-OR³-, -C(=NR³)-NR⁴-, -C(=NR³)-, -C(S)-N(R³)-, -C(S)-, -NR³-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, o -S(O)₂-N(R³)-;
Y es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;
Z es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y
R es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

En una modalidad del compuesto de la fórmula (Ia), Z es alquilo o

alquilo sustituido.

En una modalidad del compuesto de la fórmula (Ia), Z es arilo o arilo sustituido.

En una modalidad del compuesto de la fórmula (Ia), Z es
5 heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En una modalidad del compuesto de la fórmula (Ia), Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido.

En otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:

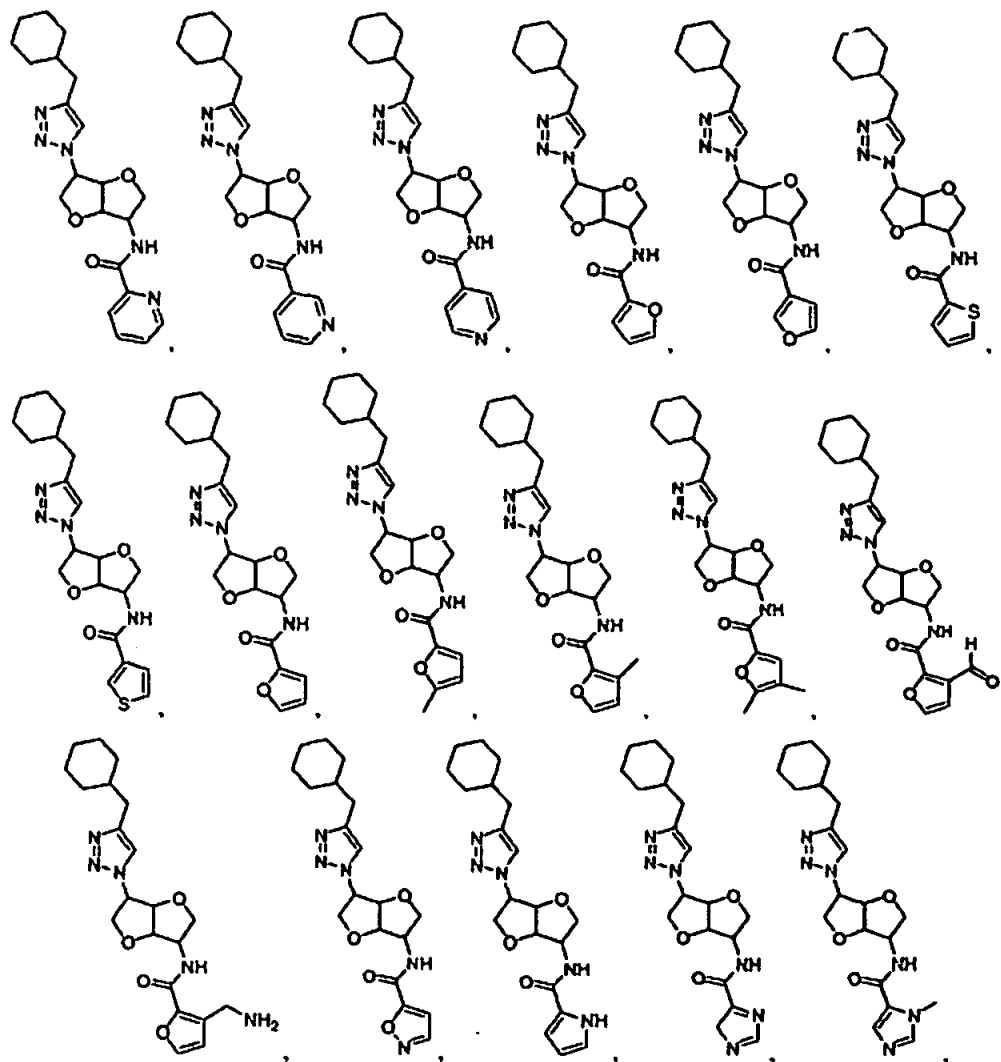
10

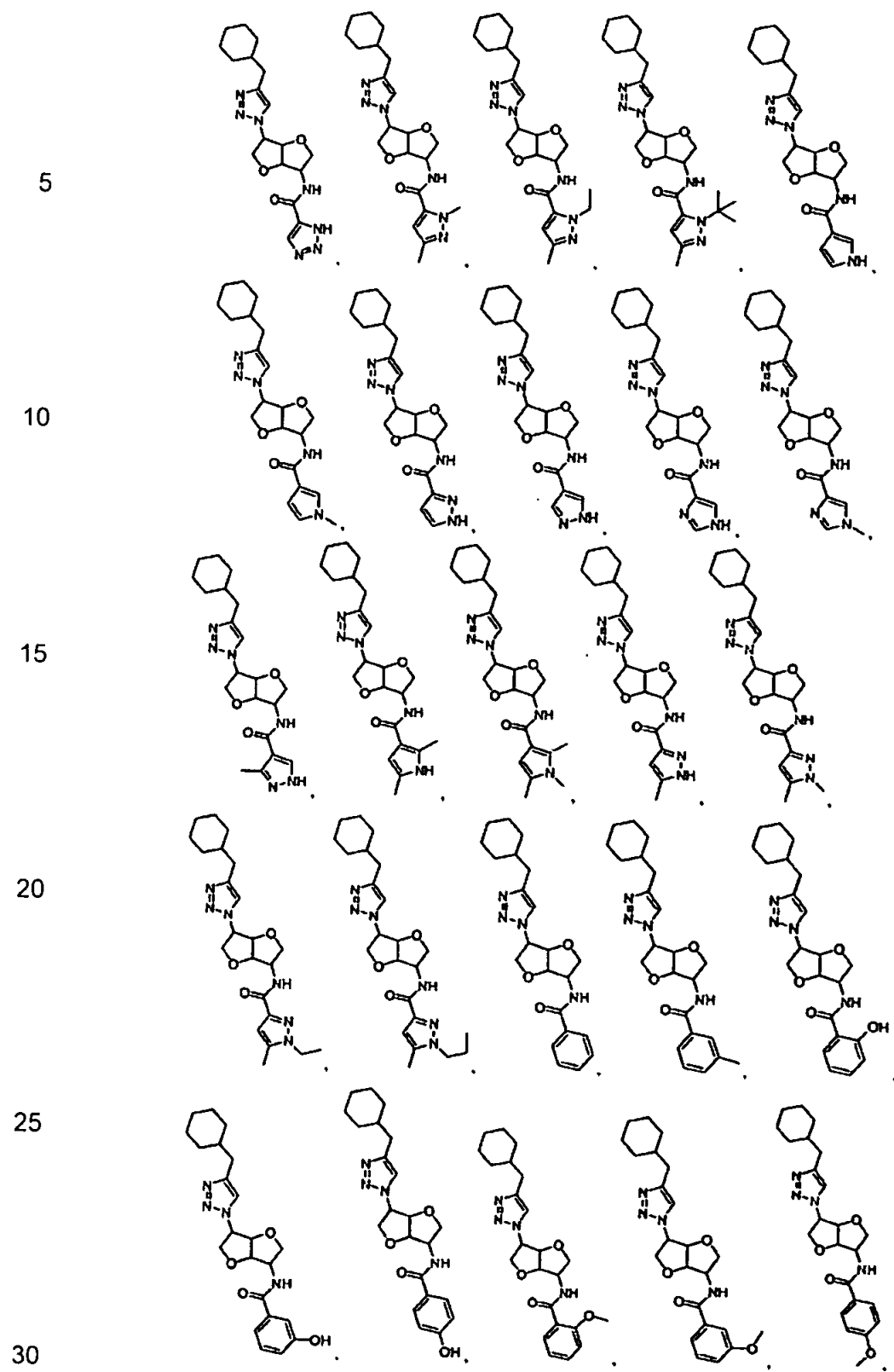
15

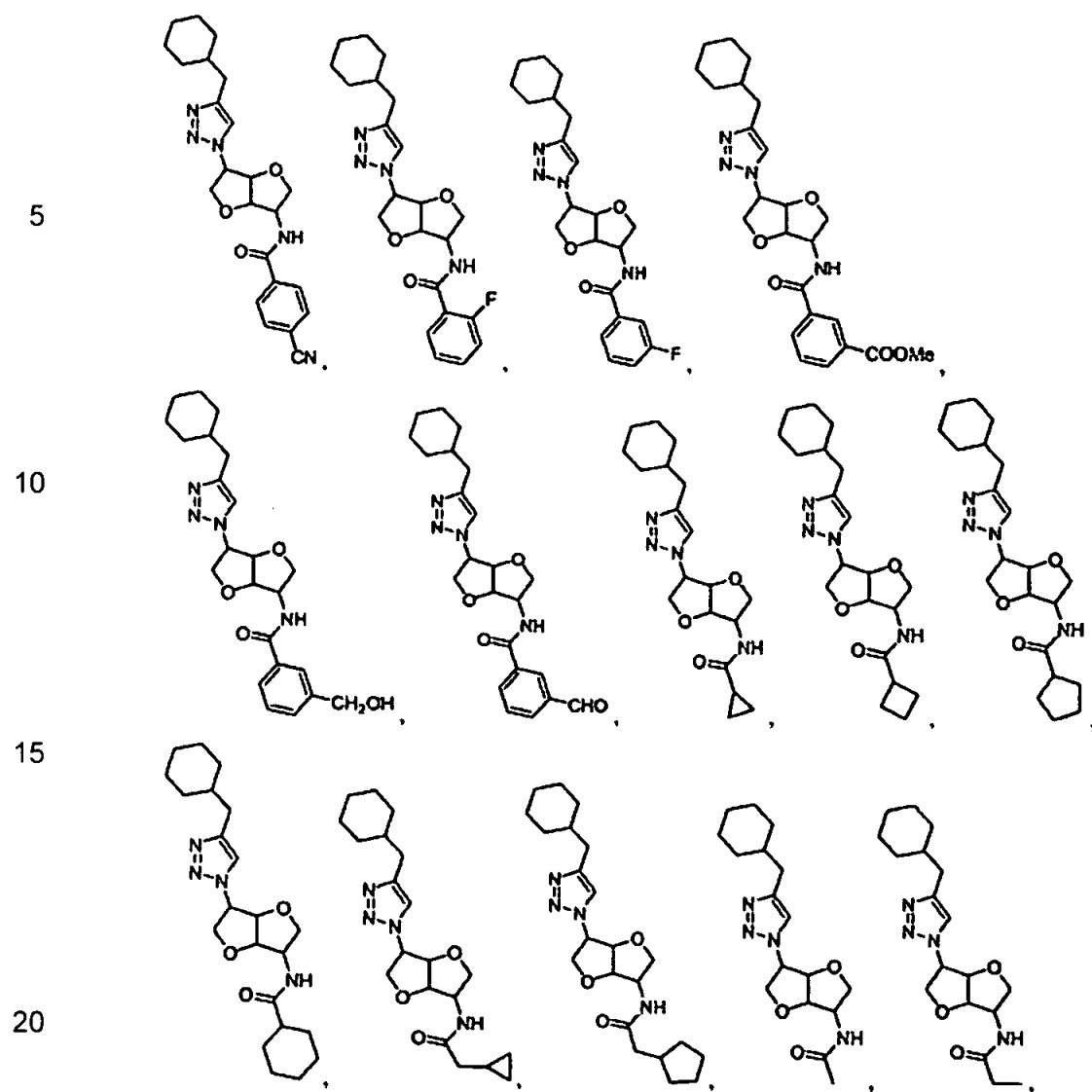
20

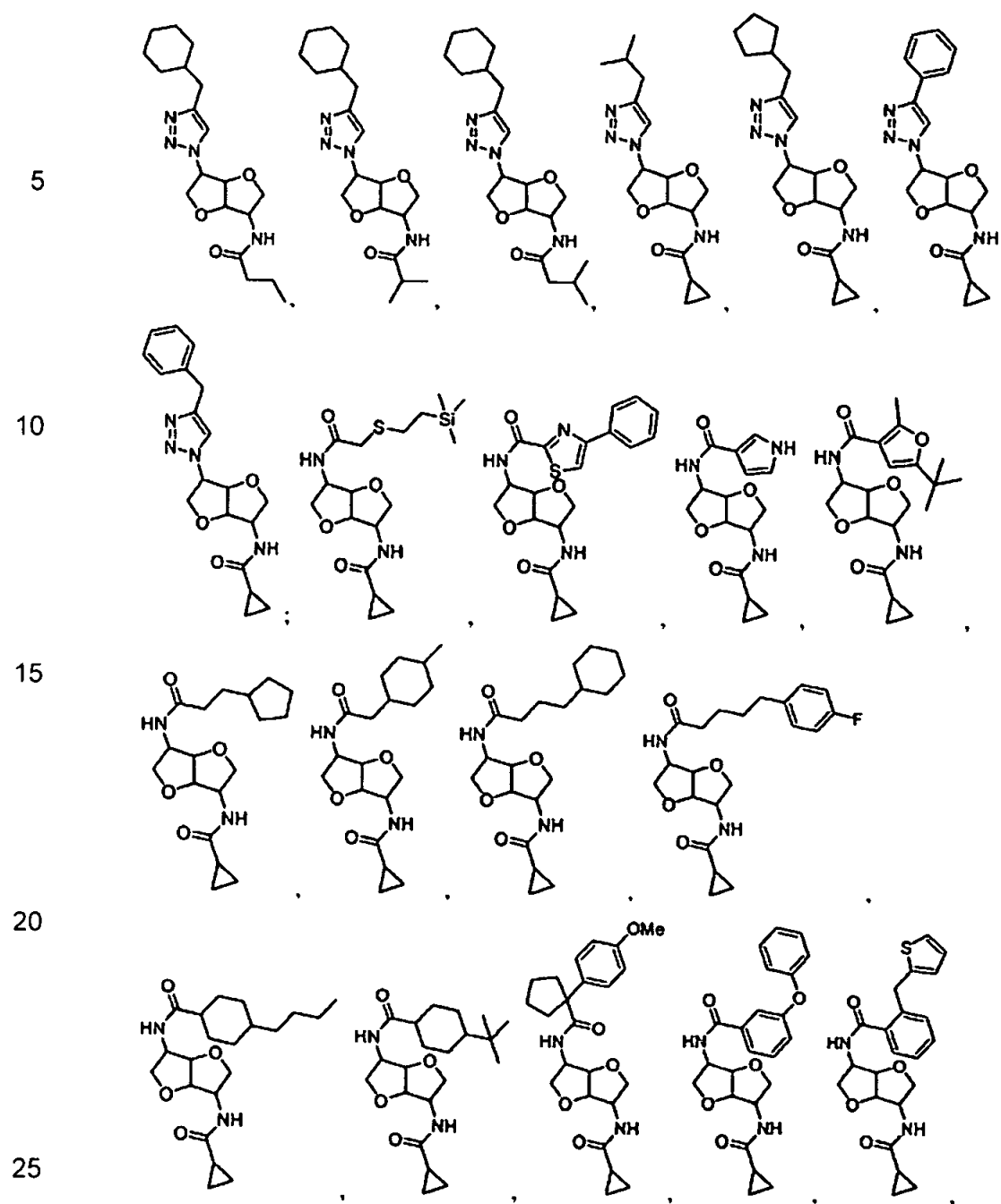
25

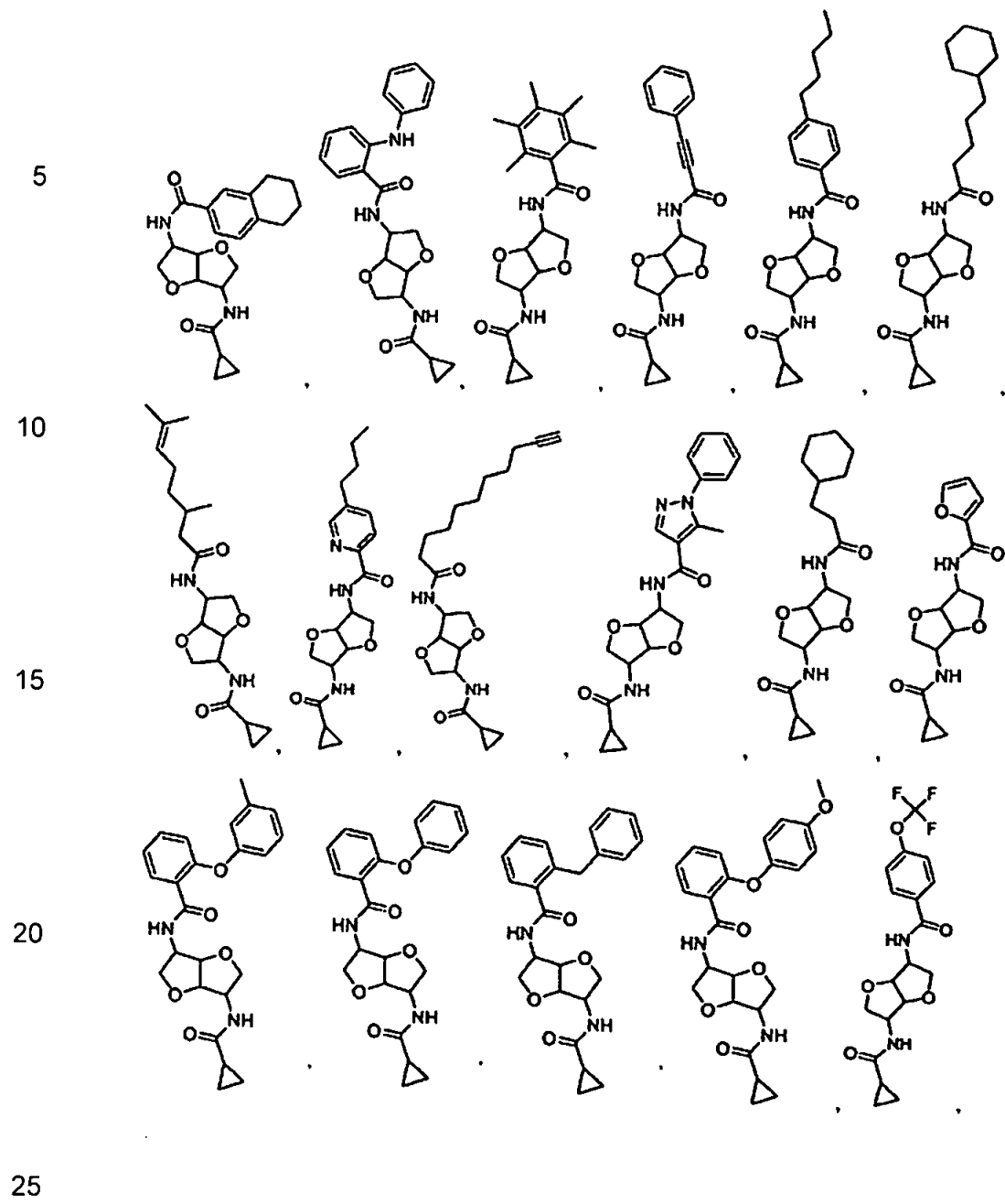
30

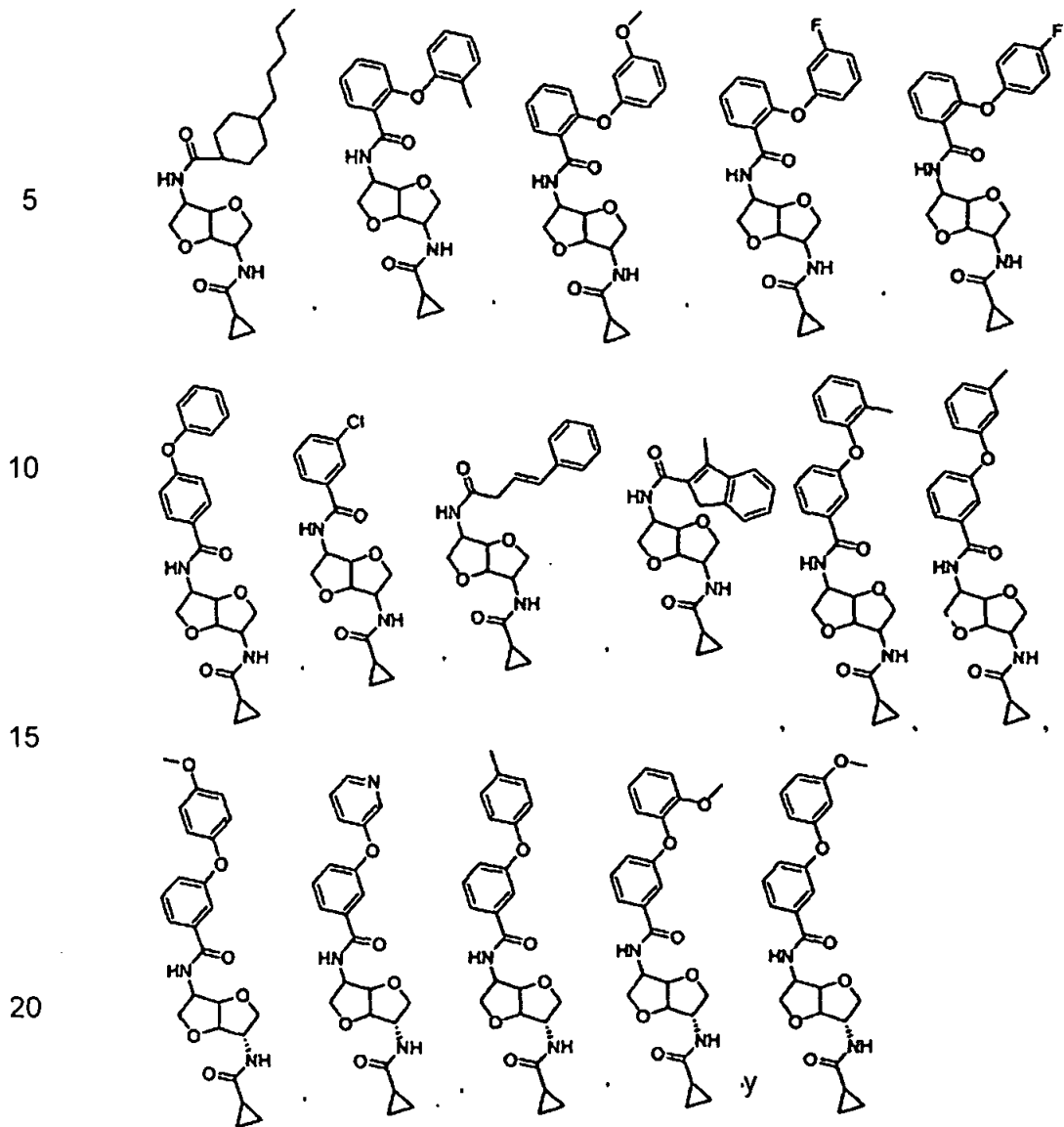










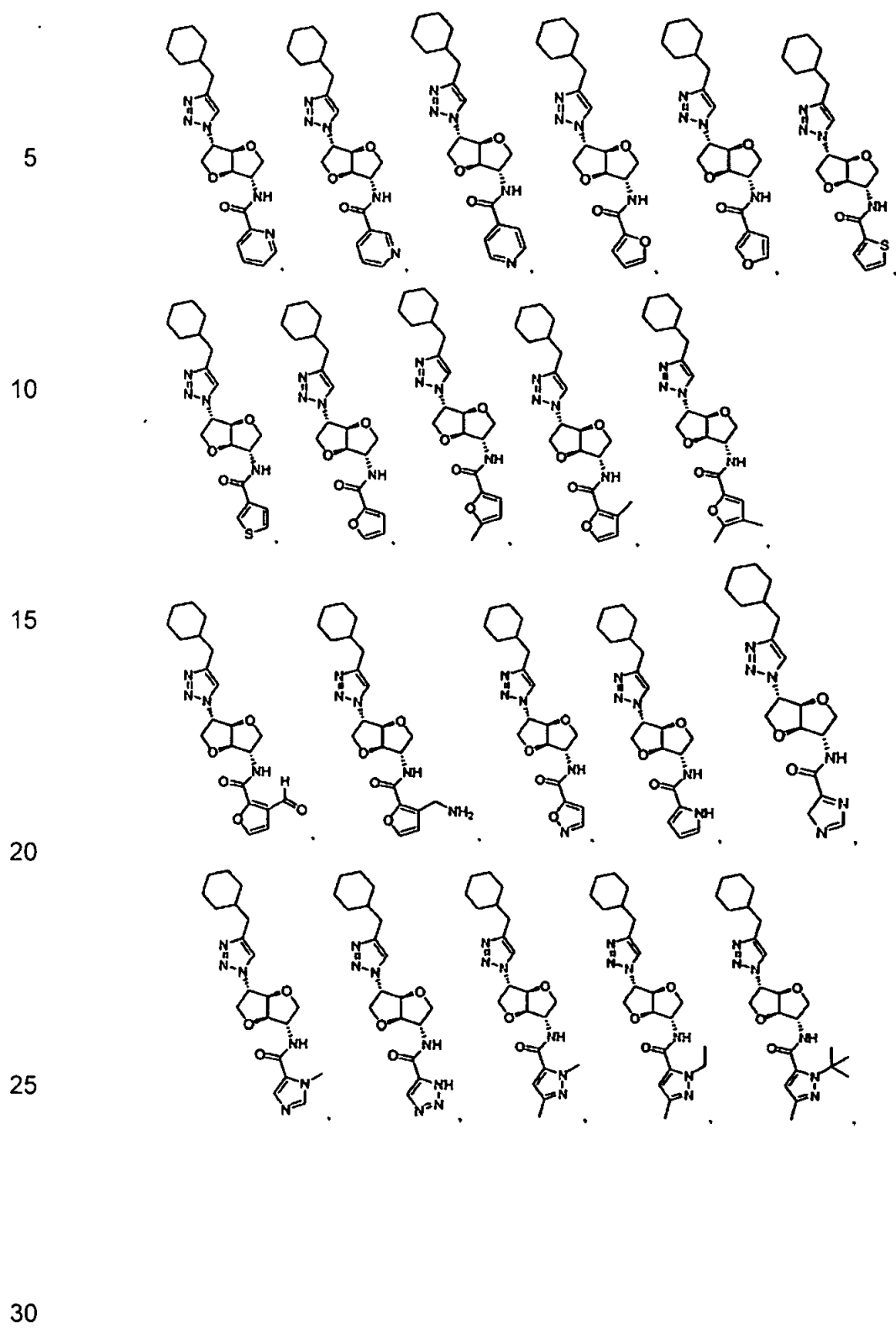


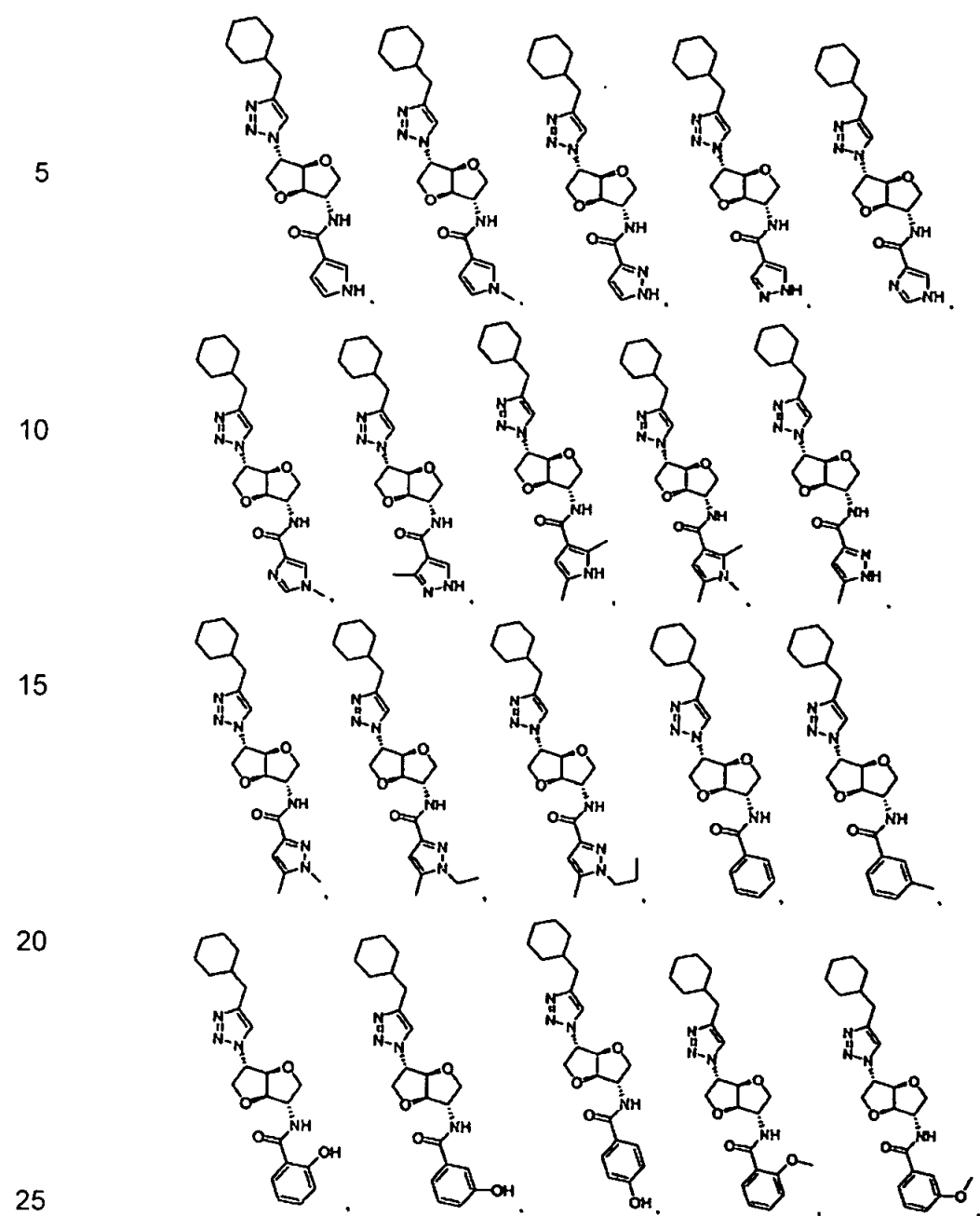
o su sal, su solvato, su

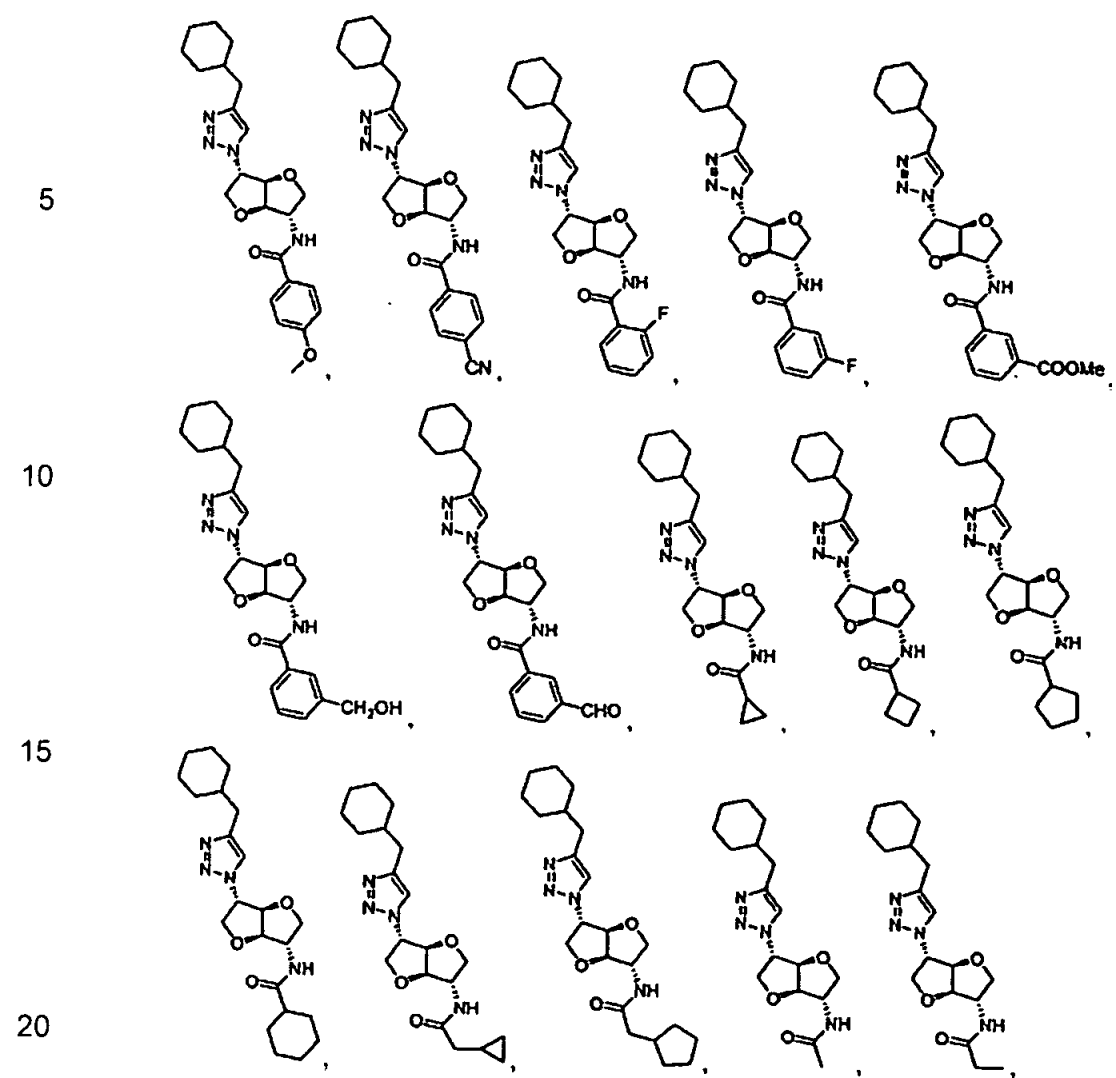
N-óxido, su éster y/o su profármaco.

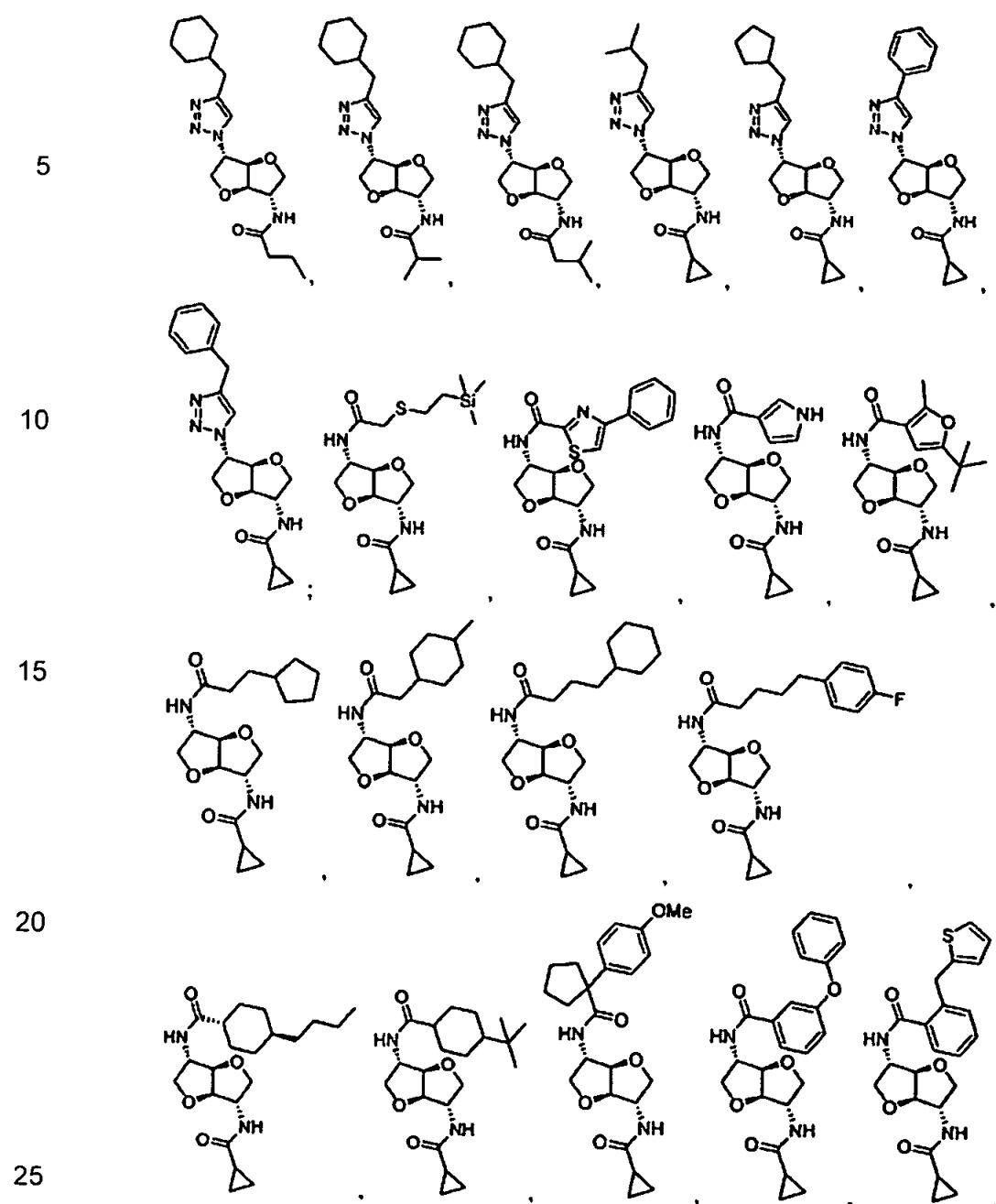
25 De preferencia, la presente invención provee un compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:

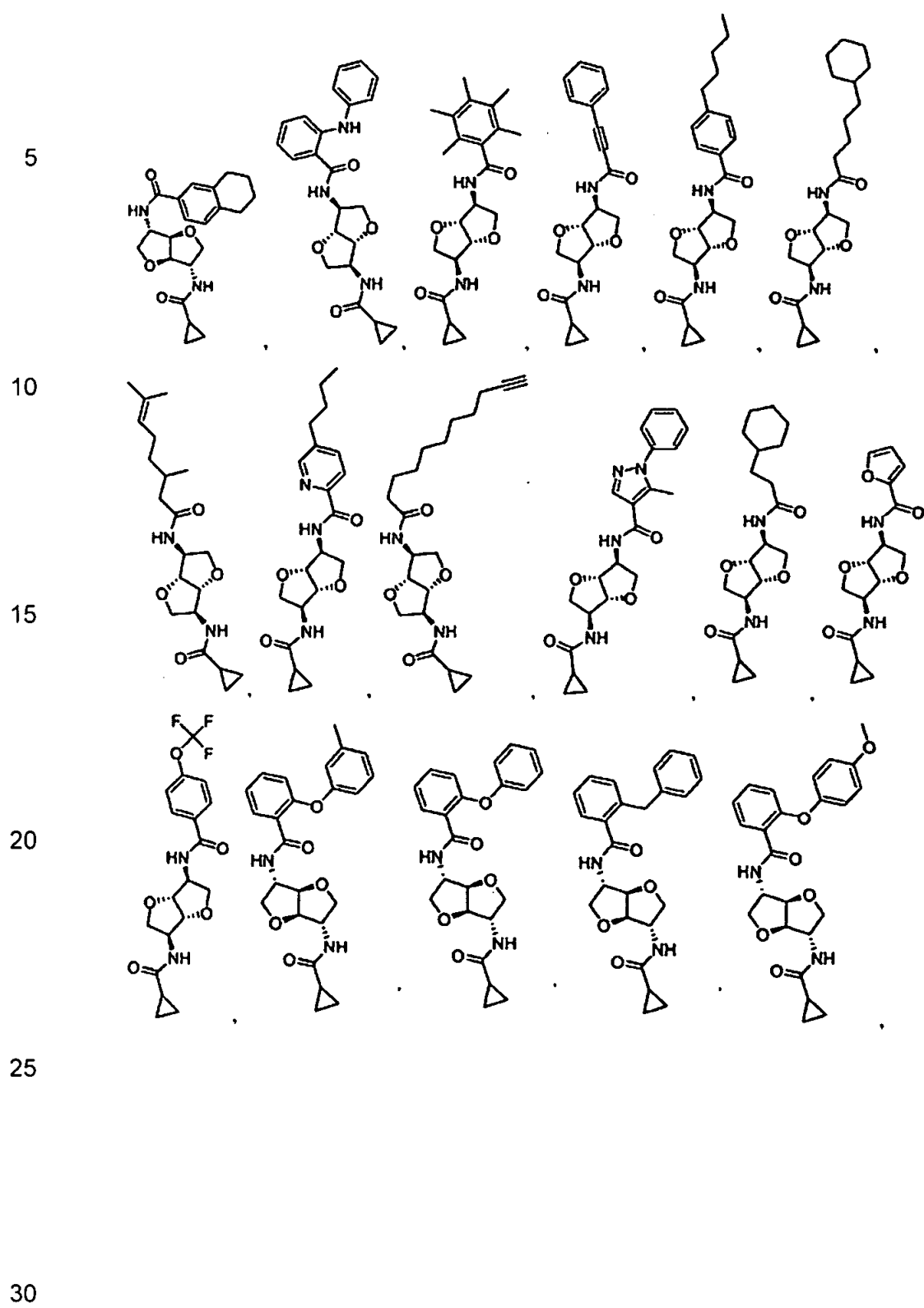
30

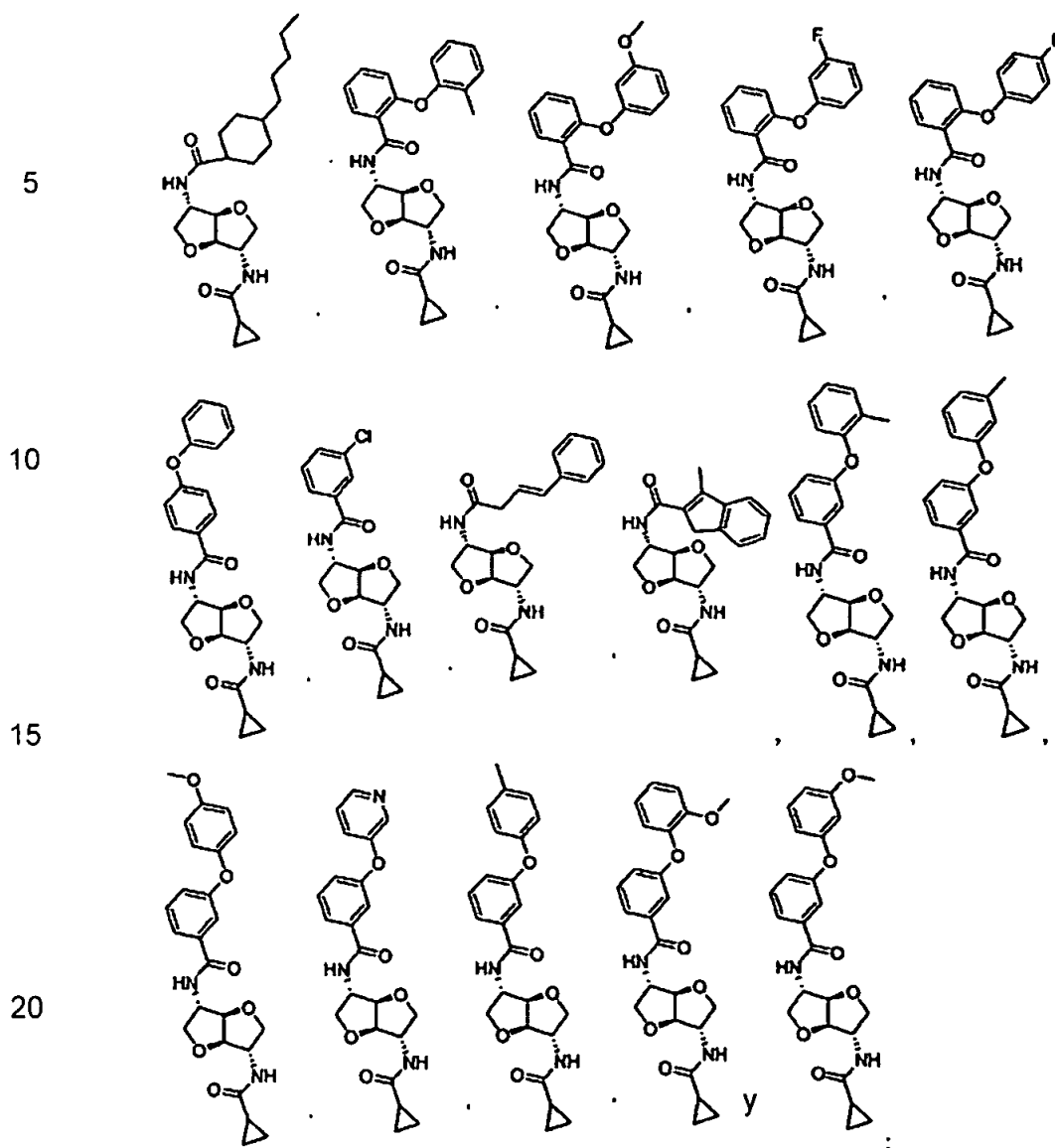












o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco.

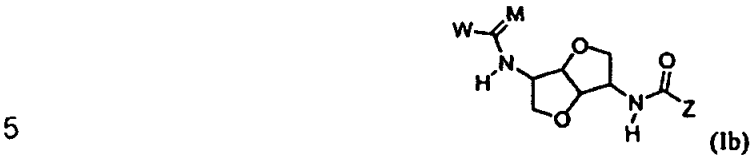
25 En una modalidad del compuesto de la fórmula (I), A es una ligadura covalente; Y es -OR, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R², -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -N(R¹S(O)₂R², -SR¹, -C(R¹R²R⁶), -C(S)-R¹, -C(=NR²)-R¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)R⁶, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R², -N(R¹)C(S)N(R²)-R⁶, -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)-C(=NR²)-N(R⁶)R⁷, -

30

$N(R^1)N(R^2)C(O)OR^6$, $-N(R^1)C(O)OR^2$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1-C(O)-C(O)-NR^2R^6$,
 $-C(O)-C(O)-NR^1R^2$, $-P(O)(OR^1)(OR^2)$, $-P(O)(OR^1)(R^2)$, o $-P(O)R^1R^2$; y cada uno
 5 sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo,
 arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo,
 heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o
 heteroarilalquilo sustituido.

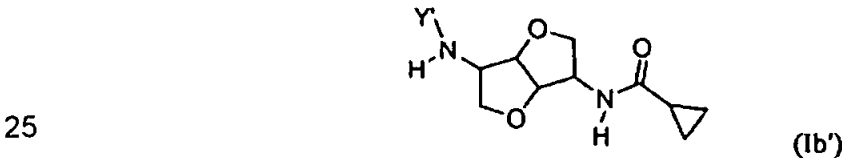
En otra modalidad del compuesto de la fórmula (I), en la que A es
 10 una ligadura covalente; Y es $-N(R^1)C(O)R^2$, $-NR^1R^2$, $-N(R^1S(O)_2R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-C(=NR^1)-NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-C(O)R^2$,
 $-N(R^1)C(S)N(R^2)-R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)OR^6$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-NR^6R^7$, $-N(R^1)N(R^2)C(O)OR^6$, $-N(R^1)C(O)OR^2$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, o $-N(R^1-C(O)-C(O)-NR^2R^6$;
 X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(=NR^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^3)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^3)C(=NR^4)O-$, $-N(R^3)-C(=NR^4)-N(R^5)-$, $-N(R^3)N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)O-$, o $-N(R^3)C(O)N(R^4)-$; cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^7 es
 15 independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y Z es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. Alternativamente, Y es $N(R^1)C(O)R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)C(S)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)-NR^6R^7$, o $-N(R^1S(O)_2-R^2)$; y X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, o $-N(R^3)S(O)_2-$. En otra modalidad adicional, Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido;
 20 heteroarilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y Z es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. Alternativamente, Y es $N(R^1)C(O)R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)C(S)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)-NR^6R^7$, o $-N(R^1S(O)_2-R^2)$; y X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, o $-N(R^3)S(O)_2-$. En otra modalidad adicional, Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido;
 25 heteroarilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. Alternativamente, Y es $N(R^1)C(O)R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)C(S)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)-NR^6R^7$, o $-N(R^1S(O)_2-R^2)$; y X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, o $-N(R^3)S(O)_2-$. En otra modalidad adicional, Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido;
 30 heteroarilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. Alternativamente, Y es $N(R^1)C(O)R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)C(S)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)-NR^6R^7$, o $-N(R^1S(O)_2-R^2)$; y X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, o $-N(R^3)S(O)_2-$. En otra modalidad adicional, Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido;

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tiene una fórmula estructural (Ib):



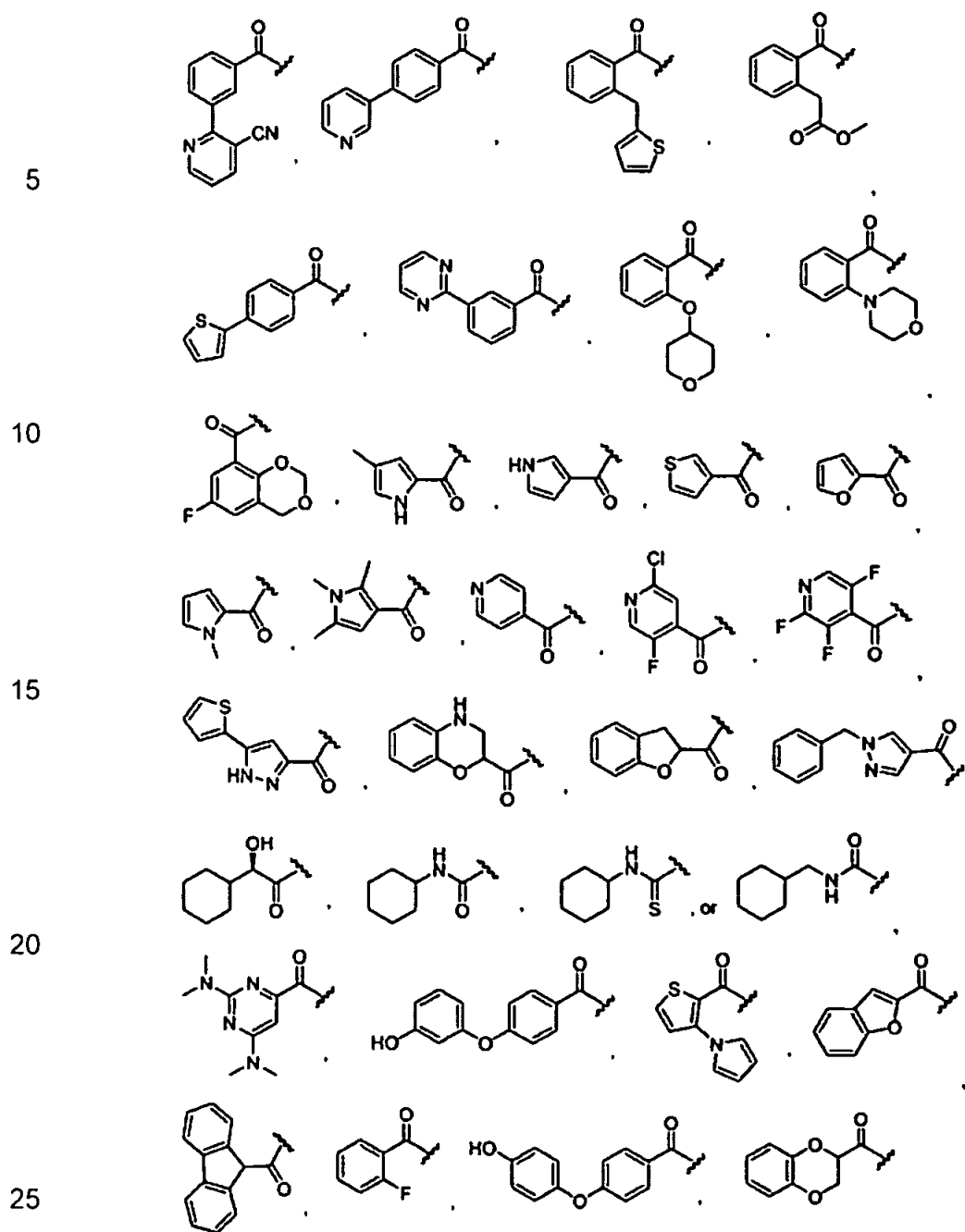
o una sal, un solvato, un N-óxido, un éster y/o un profármaco de él; donde M es O o S; y cada uno de W y Z es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alquilamina, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. Alternativamente, cada uno de W y Z está seleccionado independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamina, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido. En otra alternativa, Z es carbociclilo o carbociclilo sustituido. En una modalidad, M es S; en una modalidad alternativa, M es O.

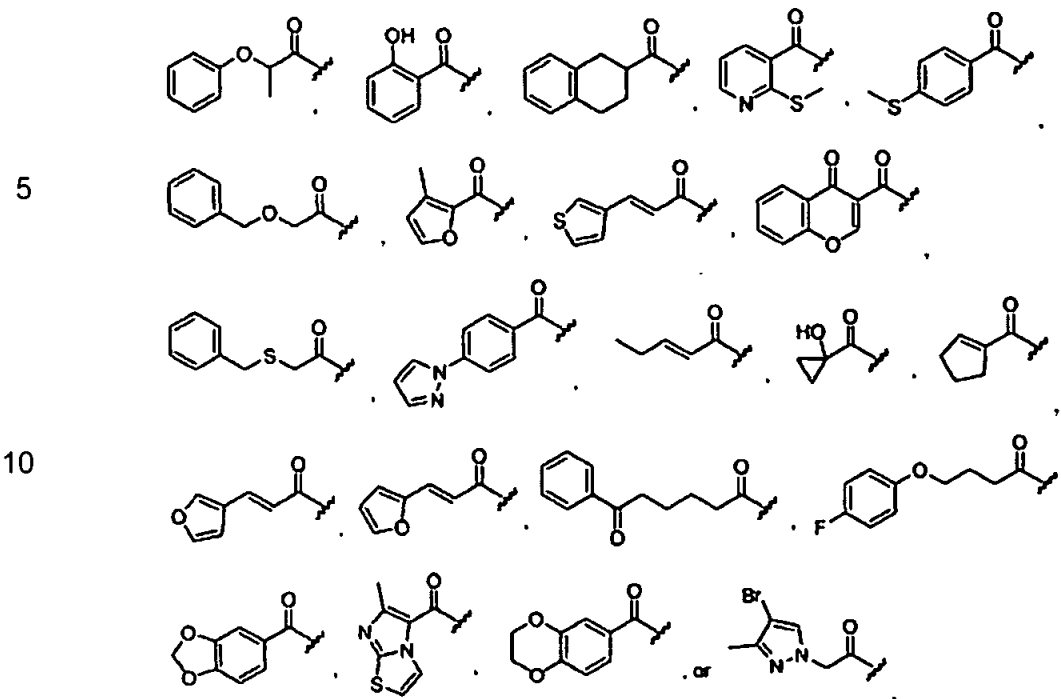
En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tiene una fórmula estructural (Ib'):



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; donde Y' es -C(O)R², -C(=N-OR²)R⁶, -C(S)R², -C(S)NR²R⁶, -C(O)NR²R⁶, -C(=NR²)-NR⁶R⁷, O -S(O)NR²R⁶. En algunas modalidades específicas de la fórmula (Ib), Y' es:

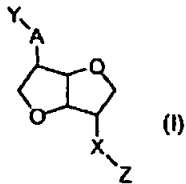
30





Se debe entender que cada uno de los grupos Y' de la lista anterior se conecta al átomo de nitrógeno en el anillo bicíclico de isosorbide, de la fórmula (Ib') a través del átomo de carbono del grupo carbonilo de Y'.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición que comprende el compuesto de la fórmula I:



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:
A es arilo, heteroarilo o una ligadura covalente;
Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido,

heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;

X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;

Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterocicliclquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;

cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

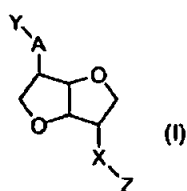
En otro aspecto, la presente invención provee una composición que comprende el compuesto de la fórmula Ia, Ib o Ib'.

En una modalidad, la composición comprende una composición

ingerible. Cuando se usan en la presente, los términos "ingerible" y "comestible" se usan de manera intercambiable y denotan una composición que puede ser tomada por la boca. Dicha composición ingerible puede ser tomada para cualquier propósito, tal como: digestión, tratamiento médico, masticación, limpieza, etc. En otra modalidad, la composición comprende alimento o bebida. En una modalidad, la presente invención provee un producto de bebida que comprende el compuesto de la fórmula I, o su sal, su solvato y/o su éster. En otra modalidad, la presente invención provee un producto alimentario que comprende el compuesto de la fórmula I o su sal, su solvato y/o su éster.

En una modalidad, la composición es una composición farmacéutica y el compuesto de la fórmula I es un ingrediente inactivo. En otra modalidad, la composición es una composición farmacéutica y el compuesto de la fórmula I es un ingrediente activo. En otra modalidad, la composición es una composición farmacéutica y puede comprender además un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Alternativamente, cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas aquí comprende un compuesto de la fórmula Ia, Ib o Ib', o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco.

En un aspecto, la presente invención provee un método para modular el gusto condimentado de una composición, que comprende combinar la composición con al menos un compuesto de la fórmula (I):



25

o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una ligadura covalente;

Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido,

30

- heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -
- 5 C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
- 10 X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-,
- 15 -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;

Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;

20

cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

25

En otro aspecto, la presente invención provee un método para modular el gusto condimentado de una composición, que comprende combinar

30

la composición con al menos un compuesto de la fórmula (1a), (1b) o (1b').

USO DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (1) PARA PREPARAR
COMPOSICIONES

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus diversos subgéneros y especies de compuestos, como los descritos más arriba, están destinados a ser compuestos saborizantes condimentados o modificadores de sabor, para productos comestibles. Como es aparente de las enseñanzas y los ejemplos de la presente, muchos compuestos de la fórmula (I) son agonistas de un receptor
- 10 "condimentado" de hT1R1/hTIR3, por lo menos a concentraciones de alrededor de 100 μ M o menos. De acuerdo con muchos de los compuestos de la fórmula (I) tienen un sabor condimentado significativo, independiente de la presencia o la ausencia de MSG y, por consiguiente, pueden tener utilidad como saborizantes condimentados independientes o como intensificadores de sabor.
- 15 No obstante se prefiere utilizar tan pocos saborizantes artificiales como sea posible, a fin de reducir al mínimo tanto el costo como los efectos colaterales indeseables para la salud, que existen en la administración de los compuestos de la fórmula (I) a niveles altos de concentración. Consecuentemente, es conveniente probar los compuestos de la fórmula (I) en
- 20 cuanto a su efectividad con agonistas receptores de gusto a niveles menores de concentración, de manera que se identifiquen los compuestos mejores y más efectivos, de la fórmula (I). Como se describió en WO 03/001876 y en la publicación de patente estadounidense US 2003/0232407 A1, incorporadas aquí por medio de esta referencia, y como se describe más adelante, existen
- 25 ahora procedimientos de laboratorio para medir las actividades agonistas de los compuestos para un receptor "condimentado" de hT1R1/hTIR3. Dichos métodos de medición miden típicamente una "EC₅₀", es decir, la concentración a la cual el compuesto provoca el 50 por ciento de activación del receptor relevante.
- 30 De preferencia los compuestos de la fórmula (I) que son

modificadores de sabor condimentado tienen una EC_{50} para el receptor de hT1R1/hTIR3, de menos de alrededor de 10 μ M. Se prefiere más que dichos compuestos tengan una EC_{50} para el receptor de hT1R1/hTIR3 de menos de alrededor de 5 μ M, 3 μ M, 2 μ M, 1 μ M o 0.5 μ M.

- 5 En algunas modalidades los compuestos de la fórmula (I) son moduladores o intensificadores de sabor condimentado de la actividad agonista del glutamato monosódico para un receptor de hT1R1/hTIR3. Más adelante se describe en la presente un procedimiento de análisis para las llamadas proporciones de EC_{50} , es decir, para disolver un compuesto de la fórmula (I) en
- 10 agua que contiene MSG y medir el grado al que el compuesto disminuye la cantidad de MSG necesaria para activar el 50 por ciento de los receptores de hT1R1/hTIR3 disponibles. De preferencia los compuestos de la fórmula (I), cuando se disuelven en una solución acuosa que comprende alrededor de 1 μ M del compuesto disminuirán la EC_{50} observada del glutamato monosódico
- 15 para un receptor de hT1R1/hTIR3, expresada en una línea de células HEK293-G α 15, por lo menos en 50 por ciento, es decir, el compuesto tendrá una proporción de EC_{50} de por lo menos 2.0 o, de preferencia, 3.0, 5.0 o 7.0.

- Los análisis identificados arriba son útiles para identificar el más potente de los compuestos de la fórmula (I) para sus propiedades
- 20 modificadoras o intensificadoras del gusto condimentado, y los resultados de esos análisis se cree que se correlacionan bien con la percepción real del gusto condimentado en animales y humanos; pero finalmente, los resultados de los análisis se pueden confirmar, por lo menos para el más potente de los compuestos de la fórmula (I), mediante una prueba de degustación en
- 25 humanos. Se pueden cuantificar bien dichos experimentos de prueba de degustación en humanos, y se pueden controlar probando los compuestos candidatos en soluciones acuosas, en comparación con la solución acuosa de control o, alternativamente, probando los compuestos de la invención en composiciones de alimento reales.

- 30 Consecuentemente, a fin de identificar el más potente de los

modificadores o agentes de gusto condimentado, una solución acuosa que comprende una cantidad modificadora de sabor condimentado, de cualquier compuesto particular de la fórmula (I) o uno de sus subgéneros, debe tener un gusto condimentado cuando sea juzgado por la mayoría de un panel de por lo
 5 menos ocho participantes humanos en la degustación.

Correspondientemente, a fin de identificar el más potente de los intensificadores del gusto condimentado, una solución acuosa que comprende una cantidad modificadora de sabor condimentado, de un compuesto de la fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico tendría un gusto condimentado
 10 incrementado, en comparación con una solución acuosa de control que comprendiera 12 mM de glutamato monosódico, cuando se determina por la mayoría de un panel de por lo menos ocho participantes humanos en la prueba de gusto. Se prefiere que, a fin de identificar el más potente de los intensificadores de gusto condimentado, una solución acuosa que comprende
 15 una cantidad modificadora de sabor condimentado (de preferencia alrededor de 30, 10, 5 o 2 ppm) del compuesto de la fórmula (I) y 12 mM de glutamato monosódico, tenga un gusto condimentado incrementado, en comparación con una solución acuosa de control que comprende 12 mM de glutamato monosódico y 100 μ M de monofosfato de inosina, cuando se determina por la
 20 mayoría de un panel de por lo menos ocho participantes humanos en la degustación.

USO DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (I) PARA PREPARAR COMPOSICIONES COMESTIBLES

25

Los sabores, los modificadores de sabor, los agentes impartidores de sabor, los intensificadores de sabor, los agentes impartidores de sabor condimentado ("umami") y/o los intensificadores de sabor, preparados a partir de los compuestos de la fórmula I y sus varios subgéneros y especies de
 30 compuestos en la presente, y sus sales aceptables para uso comestible y sus

composiciones, tienen aplicación en alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles en las que se utilizan convencionalmente compuestos condimentadores, en especial MSG, IMP o GMP. Esas composiciones incluyen composiciones para consumo humano y animal. Esto incluye

5 alimentos o bebidas (líquidos) para consumo por animales agrícolas, mascotas y animales de zoológico.

Como se usa en la presente, los términos "composición ingerible" y "composición comestible" se usan de manera intercambiable y se refieren a cualquier composición que pueda tomarse por la boca. La composición

10 ingerible o comestible puede ser tomada por la boca para cualquier propósito, incluyendo: digestión, masticación, limpieza, etc. La composición ingerible incluye tanto "alimento / bebida" como "productos no comestibles". Por ejemplo, la composición ingerible incluye composiciones o productos de alimento / bebida y composiciones o productos medicinales. "Alimento" en la

15 presente, significa cualquier producto comestible destinado a consumo por humanos o animales, incluyendo sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). El término "alimento" y el término "alimento y bebida" se usan aquí de manera intercambiable.

Quienes tienen experiencia ordinaria en la materia de preparar y

20 vender composiciones comestibles (es decir, alimentos o bebidas comestibles, o precursores o modificadores de sabor de ellos) están plenamente al tanto de una gran variedad de clases, subclases y especies de las composiciones comestibles; y utilizan términos bien conocidos y reconocidos de la técnica para referirse a esas composiciones comestibles, al mismo tiempo que se dedican a

25 preparar y vender varias de esas composiciones comestibles. Dicha lista de términos de la técnica se enumera más abajo y está contemplado específicamente por la presente que se podrían usar los diversos subgéneros y especies de los compuestos de la fórmula (I) para modificar o intensificar los sabores condimentados de las composiciones comestibles de la siguiente lista,

30 ya sea individualmente o en todas las combinaciones o mezclas razonables de

- ellas; uno o más de: repostería, confitería de chocolates, tabletas, líneas de venta individual, líneas propias / líneas blandas en bolsas, surtidos en caja, surtidos estándar en cajas, miniaturas envueltas en papel torcido, chocolates de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otra confitería de chocolate,
- 5 mentas, mentas estándar, mentas potenciadas, dulces hervidos, pastillas, gomas, jaleas y masticables, toficos, caramelos y nugat; confitería medicada, caramelos de chupar, orozuz , otra confitería de azúcar, gomas, goma de mascar, goma azucarada, goma sin azúcar, goma funcional, goma de globos,
- 10 pan, pan empacado / industrial, pan no empacado / artesanal, pastres, pasteles, pasteles empacados / industriales, pasteles no empacados / artesanales, galletas, galletas revestidas con chocolate, galletas emparedadas, galletas rellenas, bizcochos y galletas condimentados, sustitutos del pan, cereales para desayuno, cereales de centeno, cereales para desayuno familiar, escamas, "muesli", otros cereales de centeno, cereales para desayunos
- 15 infantiles, cereales calientes, helados, helados de impulso, helado lácteo en porciones individuales, helado de agua en porciones individuales, helados lácteos en empaque múltiple, helados de agua en empaque múltiple, helados para tomar en casa, helados lácteos para tomar en casa, postres de helado, helados a granel, helados de agua para tomar en casa, yogurt congelado,
- 20 helados artesanales, productos lácteos, leche, leche fresca / pasteurizada, leche fresca / pasteurizada sin descremar, leche fresca / pasteurizada semidescremada, leche de larga duración / ultrapasteurizada, leche de larga duración / ultrapasteurizada con grasa completa, leche de larga duración / ultrapasteurizada descremada, leche de cabra, leche condensada / evaporada,
- 25 lecha natural condensada / evaporada, leche condensada con sabores, funcional y de otro tipo; bebidas lácteas de sabores, bebidas lácteas sólo de leche con sabor, bebidas de leche con sabor, con jugo de frutas, leche de soya, bebidas de legue agria, bebidas lácteas fermentadas, acompañantes para café, leche en polvo, bebidas de leche en polvo con sabores, crema, queso, queso
- 30 procesado, queso procesado untable, queso procesado no untable, queso sin

- procesar, queso sin procesar untable, queso duro, queso duro empacado, queso duro sin empacar, yogurt, yogurt normal / natural, yogurt de sabores, yogur con frutas, yogurt probiótico, yogurt para beber, yogurt regular para beber, yogurt probiótico para beber, postres congelados y estables en anaquel,
- 5 postres a base de lácteos, postres a base de soya, bocadillos frios, queso fresco y "quark", queso fresco y Quark normal, queso fresco y quark con sabores, queso fresco y quark condimentado, bocadillos dulces y condimentados, bocadillos de fruta, hojuelas / fritos, bocadillos extruidos, hojuelas de tortilla / maíz, palomitas de maíz, "pretzels", nueces, otros
- 10 bocadillos dulces y condimentados, barras de bocadillo, barras de granola, barras para desayuno, barras energéticas, barras de frutas, otras barras de bocadillo, productos de reemplazo de alimentos, productos adelgazantes, bebidas para convalecencia, alimentos listos para servir, alimentos preparados enlatados, alimentos preparados congelados, alimentos preparados secos,
- 15 alimentos preparados frios, mezclas para cenar, pizza congelada, pizza fría, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa fría, sopa uht, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta fría / fresca, fideos, fideos instantáneos, fideos instantáneos en vaso / escudilla, fideos instantáneos en bolsa, fideos frios, fideos de bocadillo, alimento enlatado,
- 20 carne enlatada y productos cárnicos enlatados, pescado / mariscos enlatados, verduras enlatadas, jitomates enlatados, frijoles enlatados, fruta enlatada, alimentos preparados enlatados, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimento congelado, carne roja procesada, congelada, pollo procesado congelado, pescado / mariscos procesados congelados,
- 25 verduras procesadas congeladas, sustitutos de carne congelados, papes congeladas, hojuelas de papa cocinadas en horno, otros productos de papa horneados, papas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, alimentos preparados congelados, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados,
- 30 alimentos secos, mezclas para postre, alimentos preparados secos, sopa

deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos naturales, fideos instantáneos, fideos instantáneos en vaso / escudilla, fideos instantáneos en bolsa, alimentos fríos, carnes frías procesadas, productos de pescado / mariscos fríos, pescado procesado frío, pescado revestido frío, pescado frío ahumado, lonchera de almuerzo fría, alimentos preparados fríos, pizza fría, sopa fría, pasta fría / fresca, fideos fríos, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas untables, aceites y grasas untables funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de jitomate, cubos de caldo / extractos, cubos de extracto, gránulos para gravy, extractos y fondos, hierbas y especias, sazónadores y mezclas para sazonar, salsas fermentadas, salsas a base de soya, salsas para pasta, salsas húmedas, mezclas de salsas secas / polvo, salsa de jitomate, mayonesa, mayonesa regular, mostaza, sazónadores regulares para ensalada, sazónadores para ensalada bajos en grasa, vinagretas, preparaciones para untar, productos en salmuera, otras salsas, sazónadores y condimentos, alimentos para bebé, fórmulas lácteas, fórmula láctea normal, fórmula láctea variable, otros alimentos para bebé, untables, jaleas y conservas, miel, chocolate para untar, untable a base de cacahuete y untables a base de levaduras.

De preferencia los compuestos de la fórmula (I) pueden ser usados para modificar o intensificar el sabor condimentado de uno o más de los siguientes subgéneros de composiciones comestibles: confiterías, productos de panadería, helados, productos lácteos, bocadillos condimentados, barras de bocadillo, productos de reemplazo de alimentos, alimentos preparados, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos fríos, aceites y grasas, alimentos para bebé o untables, o una mezcla de ellos.

En general, una composición ingerible será producida conteniendo una cantidad suficiente de por lo menos un compuesto dentro del alcance de la fórmula (I) o sus varios subgéneros descritos en lo que antecede,

para producir una composición que tenga las características deseadas de sabor o gusto, tal como las características de sabor "condimentado".

5 Típicamente se añadirá por lo menos una cantidad moduladora de sabor condimentado de uno o más de los compuestos de la fórmula (I) al producto comestible, de manera que el producto comestible con sabor condimentado modificado, tenga un gusto condimentado incrementado en comparación con el producto comestible preparado sin el compuesto de la fórmula (I), cuando es juzgado por humanos o animales en general, o en el caso de que las formulaciones se pruebe cuando se juzgan por una mayoría de
10 un panel de por lo menos ocho participantes humanos en la degustación, mediante procedimientos descritos en otra parte de la presente.

 La concentración del agente impartidor de sabor condimentado , necesaria para modular o mejorar el sabor del producto o composición comestible, por supuesto variará, dependiendo de muchas variables,
15 incluyendo el tipo específico de composición ingerible, de qué compuestos condimentados ya estén presentes y de su concentración; de la cantidad de MSG que ya esté presente, y del efecto intensificador del compuesto particular, sobre dichos compuestos condimentados. Tal como se hace notar, una aplicación significativa de los compuestos de la fórmula (I) es para modular
20 (inducir, intensificar o inhibir) los gustos condimentados u otras propiedades gustativas u otras cualidades de sabor condimentado naturales o sintéticas, especialmente MSG. Se puede emplear una escala amplia de concentraciones de los compuestos de la fórmula (I) para proveer dicha intensificación del gusto condimentado, es decir, de alrededor de 0.001 ppm a 100 ppm, o escalas
25 alternativas más reducidas, de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 10 ppm, de alrededor de 0.01 ppm a alrededor de 30 ppm, de alrededor de 0.05 ppm a alrededor de 15 ppm, de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 5 ppm, o de alrededor de 0.1 ppm a alrededor de 3 ppm.

 Se conoce una variedad de clases, subclases y especies de
30 alimentos. Los ejemplos de alimentos y productos o formulaciones de bebidas

incluyen, pero sin limitación a ellos: cubiertas dulces, granizados o glacés para productos comestibles, o cualquier entidad incluida en la categoría Sopas, la categoría Alimentos procesados secos, la categoría bebidas, la categoría alimentos listos, la categoría alimentos enlatados o preservados, la categoría
 5 alimentos procesados congelados, la categoría alimentos procesados enfriados, la categoría alimentos de bocadillo, la categoría productos horneados, la categoría confitería, la categoría productos lácteos, la categoría helados, la categoría sustituidos de alimentos, la categoría pastas y fideos y la categoría salsas, aderezos, condimentos; la categoría alimentos para bebé y/o
 10 la categoría untables.

En general, la categoría sopa se refiere a sopas enlatadas / conservadas, deshidratadas, instantáneas, enfriadas, UHT y congeladas. Para los fines de esta definición, sopa(s) significa un alimento preparado a partir de carne, aves, pescado, verduras, granos, fruta y otros ingredientes, cocinados
 15 en un líquido que puede incluir trozos visibles de algunos o todos esos ingredientes. Puede ser claro (como un caldo) o espeso (como un sancocho), suave, como puré o troceado, listo para servir, semicondensado o condensado, y puede servirse caliente o frío, como un primer tiempo o como el tiempo principal de un alimento, o como un bocadillo entre alimentos (sorbido como
 20 una bebida). Se puede usar la sopa como ingrediente para preparar otros componentes, y puede variar desde caldos (consomé) hasta salsas (crema o sopas a base de queso).

La "categoría alimento deshidratado y culinario" usualmente significa: (i) productos adicionales de cocinar tales como polvos, gránulos,
 25 pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo caldo concentrado, caldo y productos parecidos al caldo en cubos prensados, tabletas o polvo, o en forma granulada, que son vendidos separadamente 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
 30 alimentos, tales como sopas secas deshidratadas y congeladas, incluyendo

mezclas para sopa deshidratada, sopas instantáneas deshidratadas, sopas listas para cocinar, deshidratadas, preparaciones deshidratadas o al ambiente de platillos listos para hacer, alimentos y entradas en porciones individuales, incluyendo platos de pasta, papa y arroz; y (iii) productos de embellecimiento para los alimentos, tales como: condimentos, marinadas, aderezos para ensalada, remates para ensaladas, preparaciones para remojar, productos para pan, mezclas de batidora, untables estables en anaquel, salsas para asar carnes, mezclas de receta líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, que incluyen mezclas de recetas para ensaladas, vendidos como productos terminados, o como ingredientes dentro de un producto, ya sea deshidratados, líquidos o congelados.

La categoría bebidas significa usualmente bebidas, mezclas y concentrados para bebidas, incluyendo, pero sin limitación a ellas: bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y sin alcohol, bebidas listas para beber, formulaciones de concentrado líquido para preparar bebidas tales como refrescos, y mezclas precursoras de bebidas en polvo seco. La categoría bebidas incluye también las bebidas alcohólicas, las bebidas de refresco, las bebidas deportivas, las bebidas isotónicas y las bebidas calientes. Las bebidas suaves incluyen, pero sin limitación a ellas, los carbonatos, tales como las colas y los carbonatos sin cola, el jugo de frutas, tales como jugos, néctares, bebidas con jugo y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, que incluye agua gaseosa, agua de manantial y agua purificada / de mesa, bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o simples, e incluyen bebidas deportivas, energéticas o de elixir; concentrados, tales como concentrados líquidos y en polvo, listos para preparar la bebida. Las bebidas calientes incluyen, pero sin limitación a ellas: café, tal como café fresco, instantáneo o combinado; té, tal como té negro, verde, blanco, oolong y té de sabores; y otras bebidas calientes incluyendo polvos con sabor, a base de malta o de plantas, gránulos, bloques o tabletas mezcladas con leche o con agua.

- La categoría alimentos de bocadillo se refiere en general a cualquier alimento que puede ser un alimento ligero, informal, incluyendo, pero sin limitación a ellos: bocadillos dulces y sazonados y barras de bocadillo. Los ejemplos de alimentos de bocadillo incluyen, pero sin limitación a ellos:
- 5 bocadillos de frutas, hojuelas / tostados, bocadillos extruidos, hojuelas de tortilla / maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces y otros bocadillos dulces y sazonados. Los ejemplos de barras de bocadillo incluyen, pero sin limitación a ellas: barras de granola / mesli, barras para desayuno, barras energéticas, barras de frutas y otras barras de bocadillo.
- 10 La categoría productos horneados se refiere en general a cualquier producto comestible, cuyo proceso de preparación comprende la exposición a calor o a excesiva luz solar. Los ejemplos de productos horneados incluyen, pero sin limitación a ellos: pan, bollos, pastas dulces, muffins, cereal, pastres de tostador, pastres, waffles, tortillas, galletas, pays,
- 15 bagels, tartas, quiches, pasteles y alimentos horneados, y cualquier combinación de ellos.
- La categoría helados se refiere en general a postres congelados que contienen crema y azúcar y saborizantes. Ejemplos de helados incluyen, pero sin limitación a ellos: helados de impulso, helados para tomar en casa,
- 20 yogurt congelado y helados artesanales; helados a base de soya, avena, granos (por ejemplo, frijol rojo y garbanzo) y arroz.
- La categoría confitería se refiere en general a productos comestibles que tienen gusto dulce. Son ejemplos de confitería, pero sin limitación a ellos: los caramelos, las gelatinas, la confitería de chocolate, la
- 25 confitería de azúcar, las gomas y similares, y cualquier producto de combinación.
- La categoría de sustitutos de alimentos se refiere en general a cualquier alimento destinado a reemplazar o sustituir los alimentos normales, en particular para personas que tienen problemas de salud o físicos. Los
- 30 ejemplos de sustitutos de alimentos incluyen, pero sin limitación a ellos,

productos adelgazadores y productos de convalecencia.

La categoría alimentos preparados se refiere en general a cualquier alimento que puede servirse como platillo sin preparación ni procesamiento extensos. El alimento preparado incluye productos que han
 5 tenido “secretos” de recetas añadidos a ellos por el fabricante, lo que da por resultado un grado elevado de disposición, compleción y conveniencia. Los ejemplos de alimentos preparados incluyen, pero sin limitación a ellos, alimentos preparados enlatados / conservados, congelados, secos, enfriados; mezclas para cena, pizza congelada, pizza fría y ensaladas preparadas.

10 La categoría pastas y fideos incluye cualquier pasta y/o fideos que incluyen, pero sin limitación a ellos, pasta enlatada, secada y enfriada / fresca; y fideos simples, instantáneos, enfriados, congelados y fideos de bocadillo.

La categoría alimentos enlatados / en conserva incluye, pero sin limitación a ellos: carnes enlatadas / en conserva y productos cárnicos,
 15 pescado / mariscos, verduras, jitomates, frijoles, frutas, alimentos preparados, sopa, pasta y otros alimentos enlatados / en conserva.

La categoría alimentos procesados congelados incluye, pero sin limitación a ellos, carnes rojas procesadas congeladas, aves procesadas, pescados / mariscos procesados, verduras procesadas, sustitutos de carne,
 20 papas procesadas, productos de panadería, postres, alimentos preparados, pizza, sopa, fideos y otros alimentos congelados.

La categoría alimentos procesados secos incluye, pero sin limitación a ellos: arroz, mezclas para postre, alimentos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos simples y fideos
 25 instantáneos.

La categoría alimentos procesados fríos incluye, pero sin limitación a ellos: carnes procesadas enfriadas, productos de pescados / mariscos procesados, loncheras con almuerzo, frutas frescas cortadas, platillos preparados, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta fresca y fideos.

30 La categoría salsas, aderezos y condimentos incluye, pero sin

limitación a ellos: pastas y purés de jitomate, cubos de caldo de pollo / caldo de res, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas a base de soya, salsas para pasta, salsas para humectar / cocinar, salsas secas / mezclas de polvos, salsa de jitomate, mayonesa, mostaza, aderezos para ensalada, vinagretas, preparación para mojar, productos en conserva y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría alimentos para bebé incluye, pero sin limitación a ellos: fórmulas a base de leche o de soya y alimentos preparados, secos y otros para bebé.

La categoría untables incluye, pero sin limitación a ellos, jaleas y conservas, miel, untables de chocolate, untables a base de nuez y untables a base de levaduras.

La categoría productos lácteos se refiere en general a productos comestibles producidos a partir de leche de mamíferos. Los ejemplos de productos lácteos incluyen, pero sin limitación a ellos: productos lácteos para beber, queso, yogurt y bebidas de leche agria, y otros productos lácteos.

De acuerdo con la presente invención, los "productos no comestibles" incluyen: suplementos, nutracéuticos, productos de alimento funcional (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado, que se dice que tiene propiedades promotoras de la salud y/o de prevención de enfermedades, más allá de la función nutritiva básica de los nutrientes de suministro), productos farmacéuticos y de venta en mostrador; productos para el cuidado oral, tales como dentífricos y enjuagues bucales; productos cosméticos, tales como bálsamos endulzados para labios y otros productos del cuidado personal, que usan sacarolosa y otros edulcorantes.

El término "ingrediente comestible" significa aquí cualquier componente comestible o mezcla de componentes de alimentos o de productos alimentarios, por ejemplo, los ingredientes comestibles que se encontrarían típicamente en una receta para alimentos de humanos y animales. Los ingredientes comestibles incluyen componentes naturales y sintéticos de

alimentos.

En general, producto de venta libre (OCT) y producto de cuidado oral se refieren en general al producto para uso doméstico y/o personal que se puede vender sin prescripción y/o sin visitar a un profesional de la medicina.

- 5 Los ejemplos de los productos OTC incluyen, pero sin limitación a ellos, las vitaminas y los suplementos dietarios; analgésicos y/o anestésicos tópicos, remedios para la tos, el resfriado y la alergia; antihistamínicos y/o remedios para la alergia, y sus combinaciones. Las vitaminas y los suplementos dietarios incluyen, pero sin limitación a ellos: vitaminas, suplementos dietarios,
- 10 tónicos / bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos dietarios y otros productos de, o que se relacionan con la nutrición, o para proveer nutrientes, y combinaciones de ellos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquier crema / ungüento / gel tópico usado para aliviar dolores superficiales y profundos, por ejemplo, dolor muscular; gel
- 15 para dentición, parches con ingrediente analgésico y sus combinaciones. Los remedios para la tos, el resfriado y la alergia incluyen, pero sin limitación a ellos: descongestionantes, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, confecciones medicadas, antihistamínicos y remedios para la tos, el resfriado y la alergia específicos para niños, y productos de combinaciones. Los
- 20 antihistamínicos y/o los remedios para la alergia incluyen, pero sin limitación a ellos, cualesquiera tratamientos sistémicos para la fiebre del heno, alergias nasales, mordidas y piquetes de insectos. Los ejemplos de productos del cuidado oral incluyen, pero sin limitación a ellos: tiras para limpiar la boca, pasta de dientes, cepillos dentales, lavatorios bucales / enjuagues dentales,
- 25 cuidado de la dentadura, refrescadores del aliento, blanqueadores de dientes e hilo dental para uso en casa.

En una modalidad de la presente invención los compuestos de la presente, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que incluyen cualquier subgénero y sus modalidades específicas, se puede formular para formar una

- 30 composición con alto contenido proteínico. Mediante "composición de alto

contenido proteínico" se quiere decir una composición en la que el porcentaje de proteínas o aminoácidos es mayor que el de un alimento o una bebida naturales. Los ejemplos de composiciones con alto contenido proteínico incluyen, pero sin limitación a ellos: batidos proteínicos, polvo de proteínas, 5 bebidas con contenido proteínico intensificado y otros productos dietéticos de alto contenido proteínico. Los ejemplos de las proteínas adecuadas para la composición de alto contenido proteínico incluyen, pero sin limitación a ellos: proteínas de base vegetal o de gluten, tales como trigo, soya, arroz y maíz; proteínas de base láctea, tales como suero, leche y caseínas; proteínas de 10 base animal, tales como carne de aves, de res y gelatina, y otros hidrolizados proteínicos.

En otra modalidad, la presente invención provee una composición impartidora de sabor que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un portador. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente 15 o vehículo, con el que se formula el compuesto de la presente. Típicamente, la composición impartidora de sabor tiene un sabor que es más fuerte o más concentrado que el sabor de una composición tomada directamente por la boca. Dicha composición impartidora de sabor puede ser añadida a otra composición como una fuente de sabor o para incrementar el sabor de otra 20 composición. Es decir, la composición impartidora de sabor puede ser usada como un ingrediente sazonador en otra composición. La concentración del compuesto de la presente en la composición impartidora de sabor típicamente es mayor que la de la composición lista para servir. La composición impartidora de sabor puede ser un líquido, semilíquido, gel, espuma, semisólido 25 o sólido. La forma sólida puede ser una tableta, un polvo, un gránulo, un cubo, una cápsula, y otros similares. En otra modalidad, la composición impartidora de sabor contiene MSG u otros fomentadores de gusto umami.

Otros ejemplos de alimentos y bebidas en los que se pueden incorporar los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, a manera de 30 ejemplo, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, por ejemplo, sodas, jugos

de fruta o de verduras, bebidas alcohólicas y no alcohólica, productos de confitería, por ejemplo, pasteles, galletas, pays, caramelos, gomas de mascar, gelatinas, helados, sorbetes, pudines, jaleas, conservas, aderezos para ensalada y otros condimentos, cereales y otros alimentos para desayuno, frutas
5 y salsas de frutas enlatadas, y similares.

Adicionalmente se pueden usar los compuestos de la invención en preparaciones de sabor para añadirlas a alimentos y bebidas. En casos preferidos, la composición comprenderá otro modificador de sabor o gusto, tal como un impartidor de gusto condimentado.

10 Consecuentemente, en algunas modalidades, la invención se refiere a métodos para modular el gusto condimentado de productos comestibles que comprende: a) proveer por lo menos un producto comestible o un precursor de él; y b) combinar el producto comestible o su precursor con al menos una cantidad moduladora de sabor condimentado, de por lo menos un
15 compuesto de la fórmula (I) o cualquiera de sus subgéneros; o su sal aceptable para uso comestible, de manera que se forme un producto comestible modificado.

La invención se refiere también a productos comestibles modificados, producidos mediante tales procedimientos y procedimientos
20 similares para producir productos comestibles bien conocidos por quienes tengan experiencia ordinaria en la materia, especialmente si dichas composiciones comprenden MSG, y el compuesto se emplea como un intensificador de gusto condimentado para el MSG también presente en la composición.

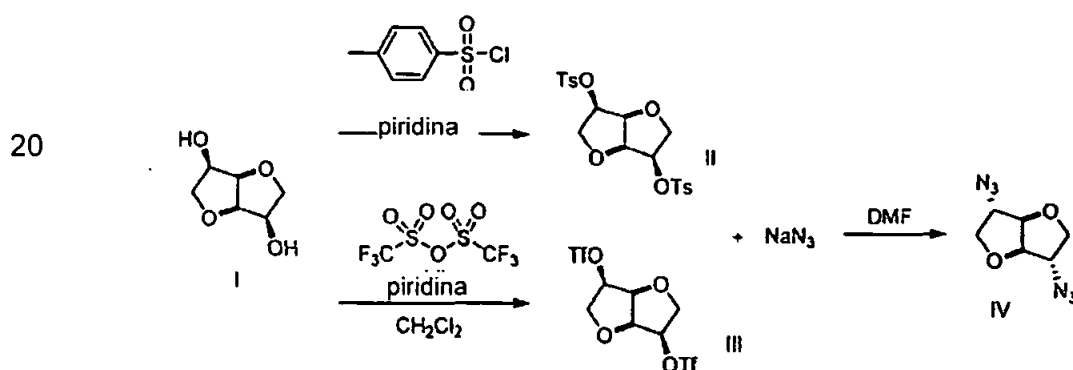
25 Los compuestos de la fórmula (I) y sus diversos subgéneros se pueden combinar con, o aplicarse a, productos comestibles o medicinales, o sus precursores en cualquiera de innumerables formas conocidas por los expertos en todo el mundo, o los productores de productos comestibles o medicinales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) podrían disolverse
30 o dispersarse en cualquiera de muchos líquidos, sólidos aceptables para uso

comestible u otros portadores, tales como agua a pH neutro, ácido o básico; jugos de frutas o de verduras, vinagre, marinadas, cerveza, vino, agua natural / emulsiones de grasa, tales como leche o leche condensada, aceites comestibles o polvos de hornear; ácidos grasos, ciertos oligómeros de bajo peso molecular, de propilenglicol; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales, tales como cloruro de sodio, harinas vegetales, solventes, tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos, tales como polvos o harinas vegetales, y otros similares; y luego se los puede combinar con precursores de los productos comestibles o medicinales, o se los puede aplicar directamente a los productos comestibles o medicinales.

EJEMPLO: PROCEDIMIENTOS PARA FORMAR LOS COMUPESTOS DE LA FÓRMULA (i)

15

Esquema 1: Preparación de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazidohexahidrofuro [3,2-b]furano

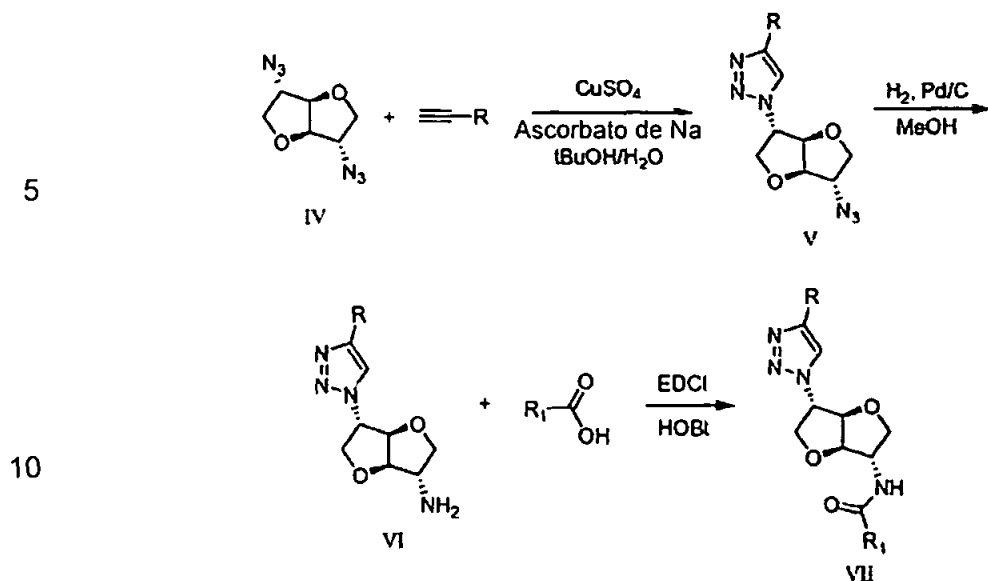


25

Como se muestra en el esquema 1, se puede convertir (3R,3aR,6R,6aR)-hexa hidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (I) a la bisazida (IV) mediante la formación del bistosilato (II) o del bistriflato (III). El desplazamiento con la azida de sodio da la bisazida (IV) con la estereoquímica deseada.

30 **Esquema 2: Conversión de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazidohexahidrofuro[3,2-**

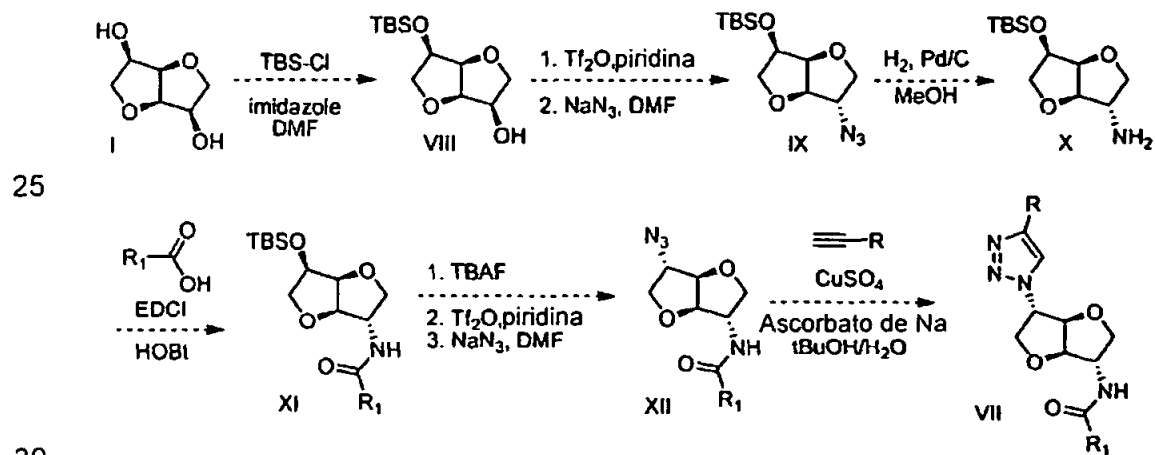
b]furano a los compuestos finales sustituidos con amida.



Se puede convertir la bisazida (IV) al triazol monosustituido (V) usando la química "click" tradicional, en presencia de sulfato de cobre (II) y ascorbato de sodio. La hidrogenación catalítica, seguida por acoplamiento con amida, provee el producto deseado (VII) (Nören-Miller, A.; Reis-Corrêa, I. Jr.; Prinz, H., Rosenbaum, C, Saxena, K, Schwalbe, H. J., Vestweber, D., Cagna, G., Schunk, S. Schwarz, O., Schiewe, H., Waldmann, H., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2006, 103, 10606-10611).

20

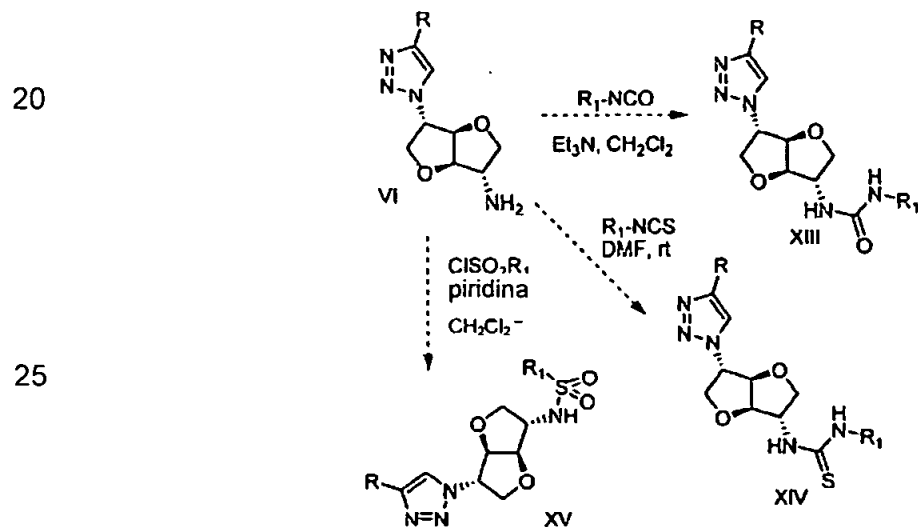
Esquema 3: Método alternativo para la síntesis de análogos de triazol.



5

La monoprotección de uno de los alcoholes de I conduce al mono-
 10 t-butildimetilsililo protegido VIII. La formación del triflato, seguida por
 desplazamiento con NaN_3 , da por resultado el intermediario IX, que puede ser
 hidrogenado para producir la amina libre. La formación de amida y la
 formación subsiguiente de la azida XII a través del intermediario triflato, da la
 posibilidad de formar una variedad de triazoles sustituidos VI! (Vogler, M.,
 15 Koert, U., Dorsch, D., Gleitz, J. Raddatz, P., *Synlett*, 2003, 1683-1687)

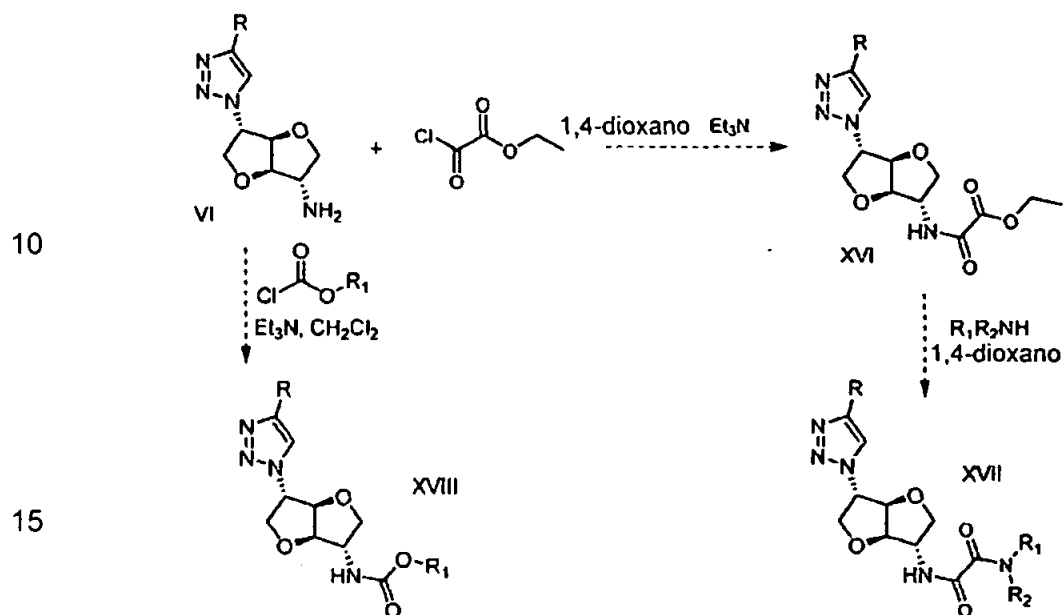
Esquema 4: Preparación de compuestos que contienen urea, tiourea y sulfonamida



A partir de la amina VI, se pueden preparar los análogos de urea
 30 XIII mediante reacción con un isocianato y, de manera análoga, se pueden

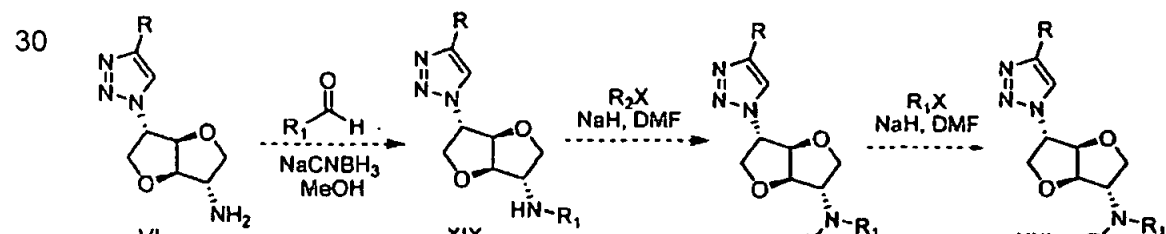
preparar las tioureas XIV mediante reacción con un isotiocianato. Se preparan los análogos de sulfonamida XV mediante reacción de la amina VI con cloruros de sulfonilo sustituidos con R_1 .

5 Esquema 5: Síntesis de análogos de oxalamida y de carbamato



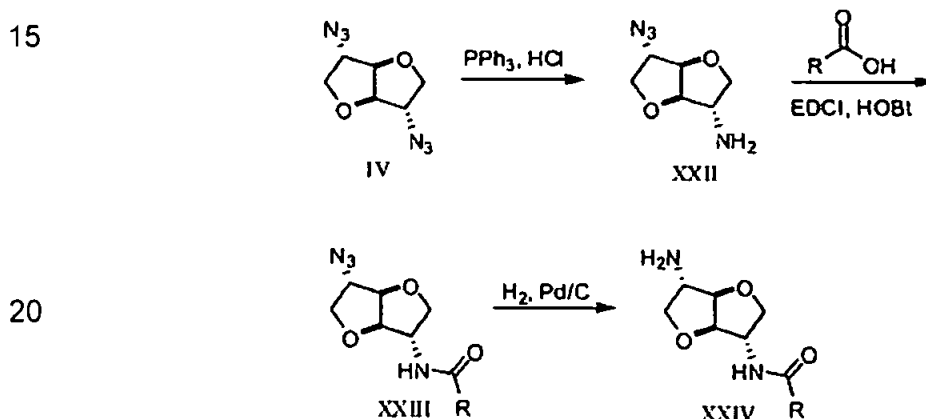
Se puede hacer reaccionar la amina VI con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo, en presencia de Et_3N para dar el oxoacetato de etilo XVI que a continuación puede hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria para producir las oxalamidas deseadas XVII. Además, se puede convertir la amina VI al carbamato mediante reacción con cloroformiato sustituido con R_1 en Et_3N y CH_2Cl_2 , para dar los carbamatos deseados XVIII.

25 Esquema 6: Preparación de análogos de amina mono- y disustituidos.



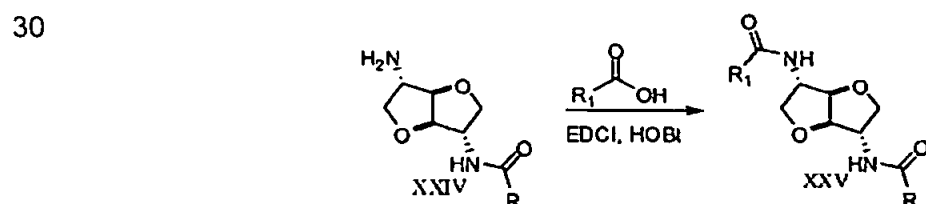
- 5 Se puede sintetizar la preparación de análogos de diamina sustituidos diferencialmente XX mediante reacción de la amina VI con un aldehído, en presencia de NaCNBH_3 . Luego se puede obtener una segunda sustitución de la amina mediante reacción con un haluro de alquilo, en presencia de una base, tal como NaH . Se pueden obtener los análogos N,N-
- 10 disustituidos mediante la reacción de la amina VI con dos equivalentes de un haluro, en presencia de NaH para dar la amina N,N-disustituida XXI.

Esquema 7: Preparación del bloque de construcción de mono-amida amina



- Se puede obtener la preparación del bloque de construcción de mono-amida amina mediante la reducción de mono-azida con trifenilfosfina y HCl (Lee, J. W., Jun, S. I., Kin, K., *Tetrahedron Lett*, 2001, 42, 2709-2711), y
- 25 luego el acoplamiento de amida con un ácido carboxílico, en presencia de HOBT y EDCI . La hidrogenación de la azida resultante XXIII da la amina XXIV.

Esquema 8: Síntesis de bisamida y derivados que contienen sulfonamida



5

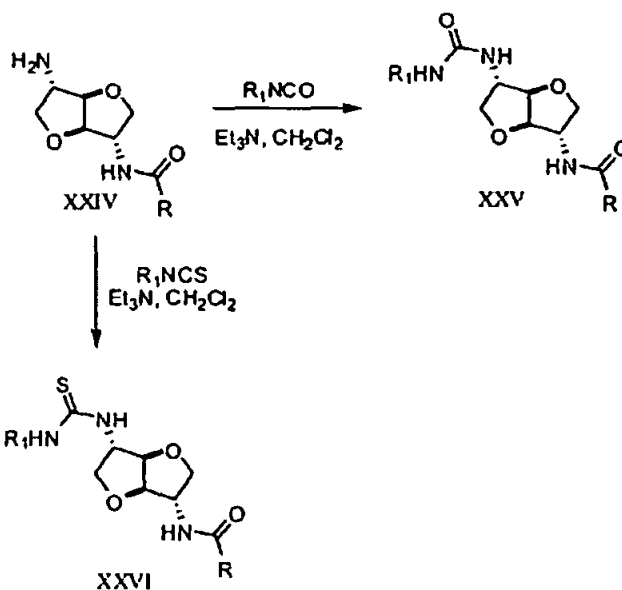
10

La reacción de la amina XXIV con un ácido carboxílico en presencia de HOBt y EDCI da una bisamida asimétrica XXV. Además, la reacción de la amina XXIV con un cloruro de sulfonilo y piridina da por resultado la formación de los compuestos que contienen sulfonamida XXVI.

15

Esquema 9: Síntesis de análogos de isosorbide de urea y tiourea

20

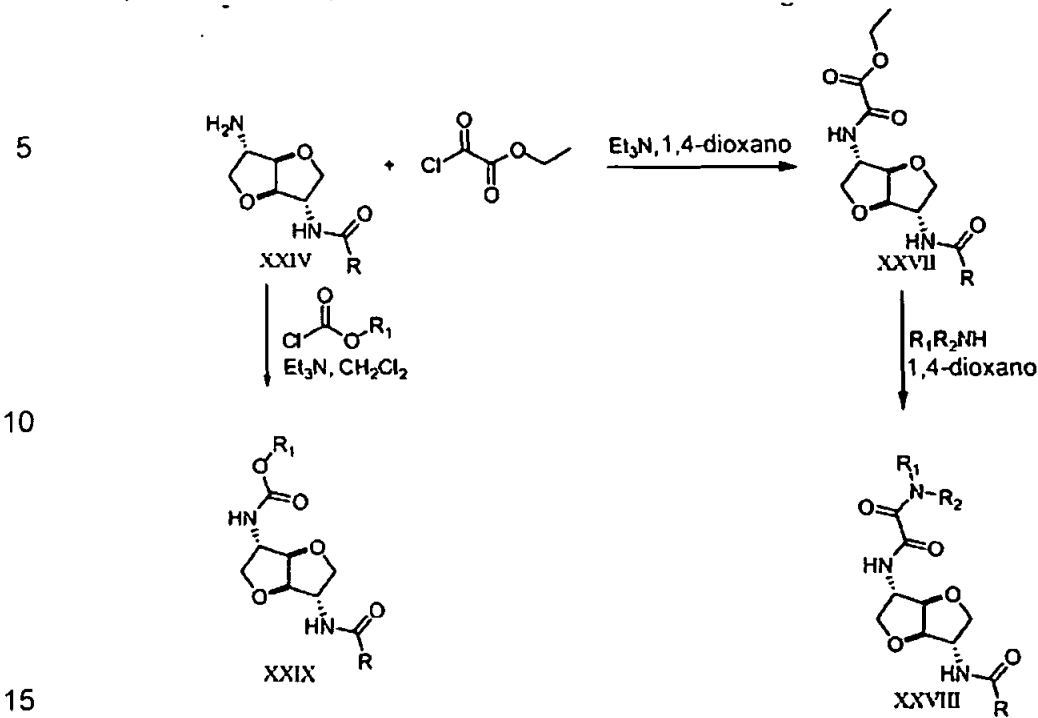


25

La reacción de la amina XXIV con un isocianato o bien con un isotiocianato, da por resultado los derivados correspondientes de urea (XXV) y de tiourea (XXVI).

30

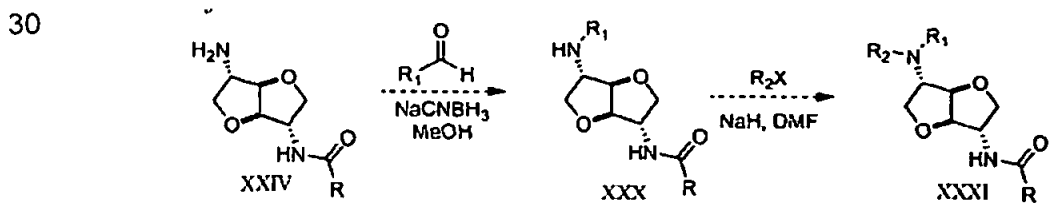
Esquema 10: Preparación de análogos de carbamato y oxalamida



Se puede acceder al derivado de isosorbide XXVII que contiene oxalamida a través de una reacción de la amina XXIV con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de trietilamina, y luego mediante sustitución de la funcionalidad éster con un sustituyente amina. Además, se puede hacer reaccionar la amina XXVII con un cloroformiato seleccionado para proveer el carbamato XXIX.

Esquema 11: Síntesis de derivados de isosorbide sustituidos con amino.

25

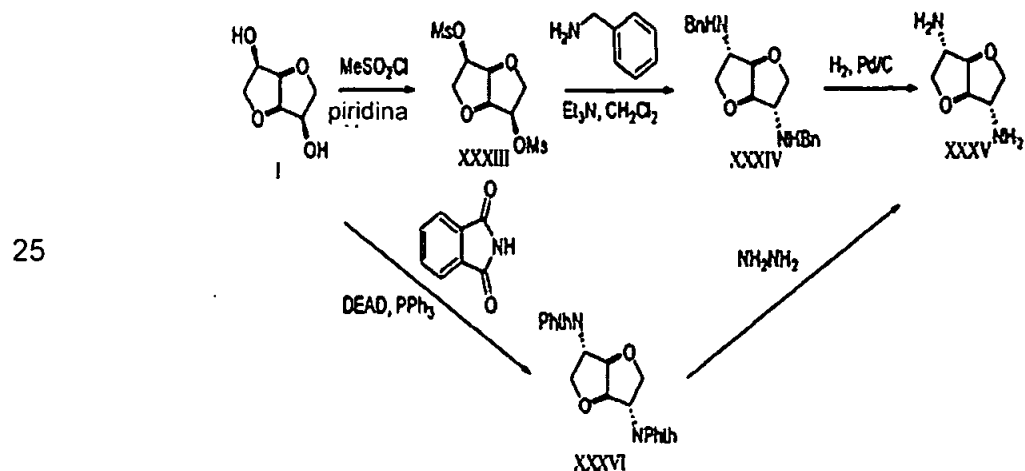


5

10

La aminación reductora de un aldehído seleccionado con la amina XXIV en presencia de cianoborohidruro de sodio, puede dar la amina monosustituida XXX. Una reacción ulterior de la amina monosustituida con un equivalente de R_2X y una base proveerá la amina diferencialmente sustituida XXXI. Además, se pueden sintetizar análogos N,N-disustituídos mediante la reacción de la amina XXIV con dos equivalentes de un haluro en presencia de NaH, para dar derivados N,N-disustituídos XXII.

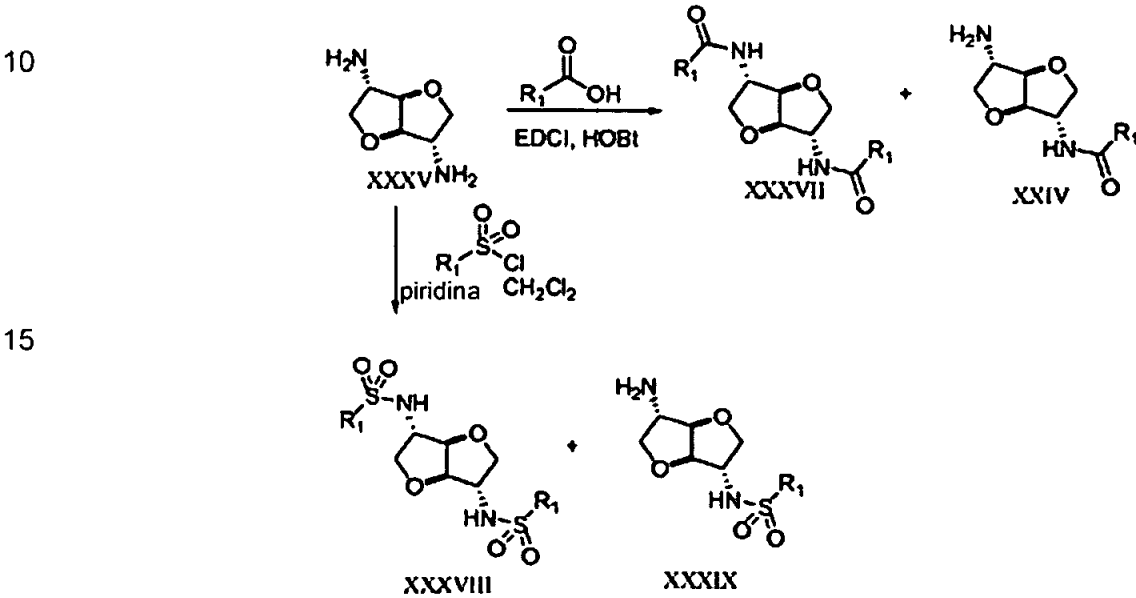
Esquema 12: Métodos alternativos para acceder a derivados de isosorbide simétrica y asimétricamente sustituidos



Otro método para la síntesis de los análogos de isosorbide, sin el

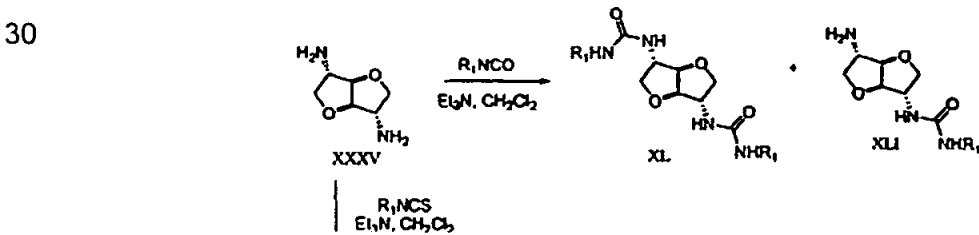
uso de un grupo azida, puede ser llevado a cabo mediante protección del diol I con mesilato. El desplazamiento del bismesilato con bencilamina, seguido por hidrogenólisis catalítica, da la diamina XXXV. Alternativamente, la reacción de Mitsunobu del diol I con la ftalimida, la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de dietilo, da el derivado XXXVI de bisftalimida. La eliminación de los grupos protectores de la ftalimida con hidrazina da la diamina XXXV.

Esquema 13: Reacción de la diamina para formar amidas y sulfonamidas.



Se puede hacer reaccionar la diamina XXXV con un ácido carboxílico en presencia de HOBT y EDCI para dar tanto la bisamida XXXVII como la monoamida XXIV. Se puede elaborar adicionalmente la monoamida usando la química discutida en los esquemas 8 a 11.

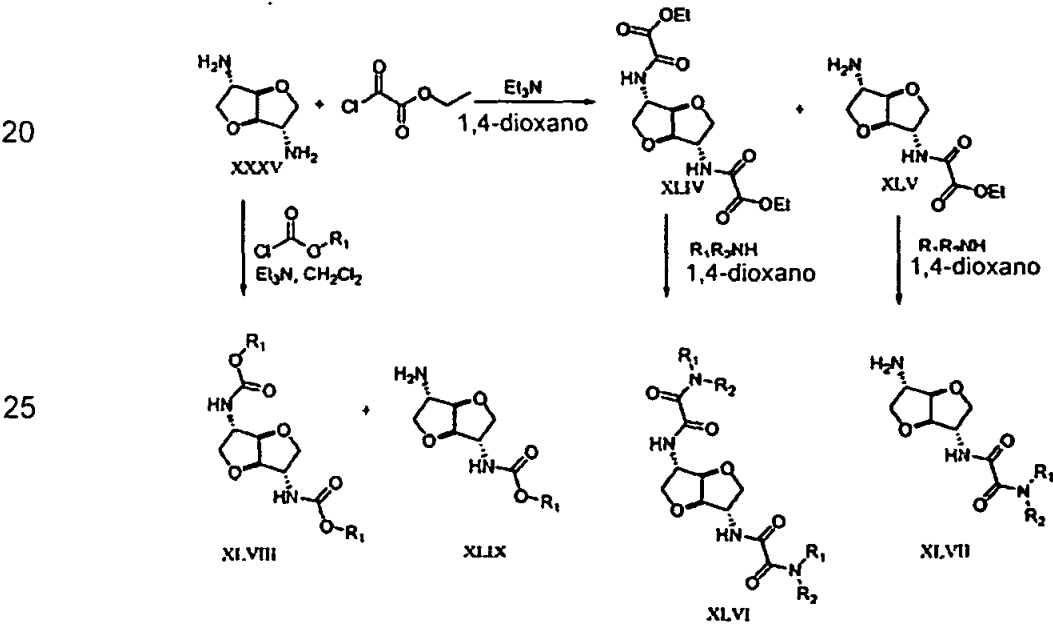
Esquema 14: Reacción de la diamina para formar ureas y tioureas



5

Se puede obtener la urea XL simétricamente sustituida mediante la reacción de la diamina XXXV con un isocianato, en presencia de trietilamina. Además, se puede sintetizar la monourea de esta manera. Similarmente, se puede sintetizar las tioureas XVII y XVIII simétricamente disustituidas y monosustituidas, respectivamente, mediante reacción de la diamina XXXV con un isotiocianato. La urea y la tiourea monosustituidas pueden ser elaboradas luego mediante la funcionalización de la amina usando la química descrita en los esquemas 8 a 11.

Esquema 15: Síntesis de oxalamidas y carbamatos mono- y disustituidos

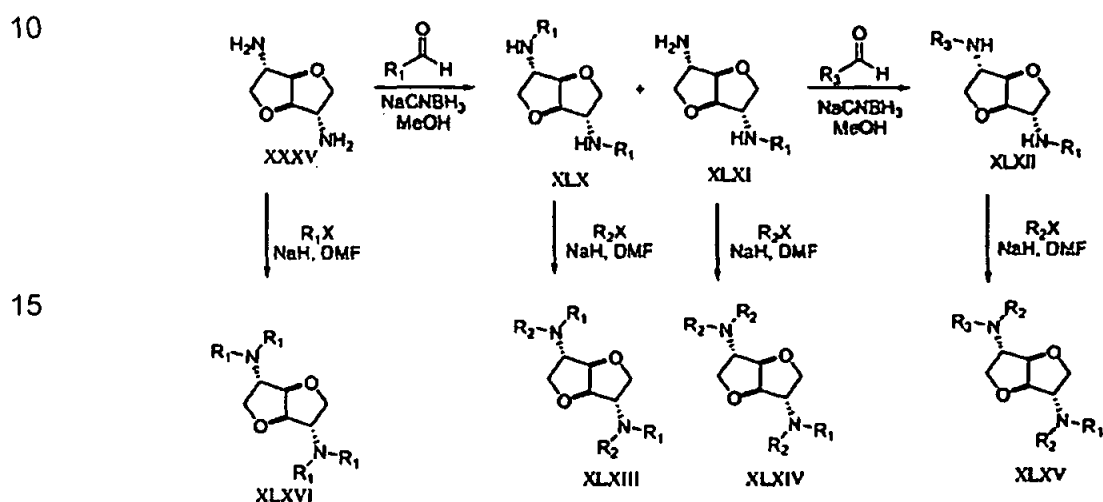


30 La reacción de la diamina XXXV con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo

puede dar el éster XLIV simétricamente disustituido, así como el monoéster XLV. La reacción ulterior tanto de XLIV como de XLV puede dar por resultado la formación de oxalamidas XLVI y XLVII. Además, la reacción de la diamina XXXV con cloroformiato en presencia de trietilamina puede producir

5 carbamatos XLVIII simétricamente disustituidos y monocarbamato XLIX simétricamente disustituido.

Esquema 16: Síntesis de derivados de amina isosorbide simétricos y asimétricos



20 La aminación reductora de un aldehído seleccionado con la diamina XXXV puede dar aminas disustituidas y monosustituidas XLX y XLXI [sic]. La reacción adicional de la estructura XLX [sic] con un haluro en presencia de NaH dará el compuesto amino XLXIII [sic] simétrico, diferencialmente sustituido. A continuación se puede tratar la amina asimétrica

25 XLXI [sic] con un aldehído para dar la diamina diferencialmente sustituida XLXII [sic] o bien se la puede hacer reaccionar con un haluro en presencia de NaH para dar la amina sustituida XLXIV [sic]. Adicionalmente se puede hacer reaccionar la diamina diferencialmente sustituida XLXII [sic] con un haluro en presencia de NaH, para dar la amina sustituida XLXV [sic]. Para proveer una

30 diamina con sustitución equivalente, se puede hacer reaccionar la amina XXXV

con un haluro, en presencia de NaH, para dar el compuesto XLXVI [sic].

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

5

Análisis de activación *in vitro* de hT1R1/hT1R3

Se usó un derivado de la línea de células HEK 293 (ver, por ejemplo, Chandrashekar y coautores, *Cell* (2000), 100: 703-711 que expresan de manera estable Gα15 y hT1R1/hT1R3 bajo un promotor inducible (ver WO 03/001876 A2), para identificar los compuestos que tienen propiedades impartidoras de gusto umami.

Se seleccionan inicialmente los compuestos de la presente invención con base en su actividad sobre la línea de células hT1R1/hT1R3-HEK293-Gα15. Se determinó la actividad usando un análisis de imagenaría fluorométrica, en un instrumento FL1PR (Lector de placas con intensidad fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, E. U. A.) (designado análisis FLIPR). Se sembraron células de un clon (designado el clon 1-17) en placas de 384 concavidades (aproximadamente a 48,000 células por concavidad), en un medio que contenía medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), complementado con GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA, E. U. A., 10 por ciento de suero bovino fetal dializado (Invitrogen, Carlsbad, CA, E. U. A.), 100 unidades/mL de penicilina G, 100 µg/mL de estreptomycin (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 60 pM de mifepristone (para inducir la expresión de hT1R1/hT1R3 (ver WO 03/001876 A2). Se desarrollaron células I-17 durante 48 horas a 37 °C. Se cargaron luego las células I-17 con el tinte de calcio Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR, E. U. A.), 4 µM en una salina regulada con fosfato (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA, E. U. A.), durante 1.5 horas, a la temperatura ambiente. Después de reemplazar con 25 µL de D-PBS, se llevó a cabo la estimulación en el instrumento FLIPR a una temperatura ambiente, mediante la adición de 25 µL de D-PBS suplementado con estímulos

diferentes, a concentraciones que corresponden al doble del nivel final deseado. Se cuantificó la actividad del receptor determinando los incrementos máximos en la fluorescencia (usando una excitación a 480 nm y emisión a 535 nm), después de normalizar a la intensidad de fluorescencia basal, medida
5 antes del estímulo.

Para el análisis de las respuestas a la dosis, se presentaron estímulos por duplicado a 10 concentraciones diferentes que varían de 1.5 nM a 30 μ M. Se normalizaron las actividades a la respuesta obtenida con 60 mM de glutamato monosódico, una concentración que dispara la respuesta máxima
10 del receptor. Se determinaron las EC_{50} (concentración del compuesto que provoca el 50 por ciento de la activación del receptor), usando un algoritmo de regresión no lineal, en el que se permitió que variaran la pendiente de Hill, las asíntotas inferiores y las asíntotas superiores. Se obtuvieron resultados idénticos cuando se analizan los datos de dosis-respuesta, usando software
15 obtenible en el comercio para el análisis de regresión no lineal, tal como GraphPad PRISM (San Diego, CA, E. U. A.). Todos los compuestos mencionados en todos los ejemplos de la presente han sido probados, y cada uno tiene una EC_{50} de 30 μ M o menos.

A fin de determinar la dependencia de hT1R1/hT1R3 para la
20 respuesta de las células a diferentes estímulos, se sometieron compuestos seleccionados a un análisis similar en las células I-17 que no habían sido inducidas para expresión de receptor, con mifepristone (designadas como células I-17 no inducidas). Las células I-17 no inducidas no muestran respuesta funcional alguna en el análisis de FLIPR al glutamato monosódico ni
25 otras sustancias impartidoras de gusto umami. Se presentaron los compuestos a células umami no inducidas, a 10 μ M o el triple de la estimulación máxima usada en el análisis de dosis-respuesta. Los compuestos amparados por este documento no muestran ninguna respuesta funcional cuando se usan células umami no inducidas en el análisis FLIPR.

30 **PROTOCOLO DE PRUEBA DE TIEMPO-INTENSIDAD**

Generalidad: Los panelistas evalúan diversas soluciones en cuanto a su intensidad umami durante el tiempo.

Procedimiento general: Las muestras presentadas a los panelistas
 5 incluían diversas concentraciones de MSG y compuestos de interés. Las muestras pueden contener 0.1 por ciento de etanol para ayudar a disolver los compuestos en la solución. Las muestras son ciegas, de tres dígitos, codificadas y servidas en volúmenes de 20 mL. Se presentaron las muestras a los panelistas aleatoriamente, en orden equilibrado. Se recogieron todos los
 10 datos usando el programa de software Compusense 5. Se calificó la intensidad Umami en una escala de 0 a 100 (0 = sin intensidad umami; 100 = intensidad umami fuerte). Los panelistas sorben una muestra y comienzan a calificar la intensidad umami. Los panelistas mueven el ratón en la escala horizontal que corresponda a la intensidad umami que perciben. Los panelistas continúan
 15 calificando la intensidad durante 70 segundos, y luego expectoran la muestra. El programa de software registra una calificación de intensidad para cada panelista, para cada periodo de 1 segundo, durante la evaluación de la muestra.

Después de probar cada muestra, los panelistas sorben y mueven
 20 rápidamente el agua en la boca durante unos segundos, y expectoran. Pueden repetir esto varias veces. Los panelistas esperan 30 minutos antes de probar la siguiente muestra.

Análisis de los datos: Se crean las curvas de tiempo-intensidad para cada una de las muestras y se comparan estadísticamente las muestras
 25 de varios parámetros de la prueba.

Para crear la representación gráfica de la muestra: Para cada uno de los 70 segundos de la evaluación, se promedian las calificaciones individuales de los panelistas y se presentan gráficamente. Por ejemplo, cada calificación de intensidad del panelista en el tiempo = cero segundos, es
 30 promediada y graficada. Se hace el mismo cálculo para cada uno de los 70

segundos, para crear la curva de tiempo-intensidad.

Para evaluar el parámetro tiempo a intensidad máxima: Se crea una curva de tiempo-intensidad para cada panelista. Cada gráfica de panelista muestra su punto individual de intensidad máxima umami, y el tiempo específico en que se registra el máximo. Se promedian las anotaciones específicas de tiempo para cada panelista. A continuación se comparan las calificaciones promedio para las diversas muestras usando ANOVA, y se efectúan comparaciones múltiples, usando la prueba de diferencia significativa Honestly de Tukey, a $\alpha = 0.05$.

10

EJEMPLO 1: COMPARACIÓN CON MSG

La figura 1 exhibe una representación gráfica de las calificaciones promedio de la intensidad umami durante un periodo de 70 segundos, para tres muestras.

15

Todas las muestras fueron hechas en regulador bajo en sodio (LSB) a pH 7.1.

Muestra 1: 12 mM de glutamato monosódico (MSG)

Muestra 2: 16 mM de glutamato monosódico (MSG)

20 Muestra 3: 15 ppm (41.62 μM) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidrofluro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida (ejemplo 1).

La muestra 3 aumenta rápidamente en intensidad umami y tiene un tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima de 14.9 segundos (ver la tabla 1). Alcanza una intensidad máxima promedio de 57 (ver tabla 2), y luego disminuye gradualmente en la intensidad umami, con el tiempo.

25

La muestra 2 tiene un tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima de 17 segundos (ver tabla 1) que fue dos segundos mayor que la muestra 3. La muestra 2 también tiene una intensidad promedio máxima de umami de 53.8 (ver tabla 2) que fue ligeramente menor que la de la muestra

30

3.

Las tablas 1 y 2 exhiben comparaciones múltiples, calculadas usando la prueba HSD de Tukey para el tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima y la intensidad promedio al máximo. La muestra 2 y la muestra 3 no fueron significativamente diferentes en cuanto al tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima (tabla 1) y la intensidad promedio al máximo (tabla 2) ($p>0.1$). La muestra 3 fue calificada significativamente más gustosa que la muestra 1 (tabla 2) ($p<0.05$).

10 **TABLA 1: Tiempo promedio para Max, n = 33 (17 panelistas x 1 rep x día 1 y 16 panelistas x 1rep x día 2). Valor de Tukey = 6.796 (alfa = 0.06), 6.014 (alfa = 0.10)**

15

Tratamien- to	Promedio	SD	ST Er	Tukey (5%)	Tukey (10%)
Muestra 3	14.9	9.8	1.7	a	a
Muestra 1	15.9	13.1	20.3	a	a
Muestra 2	17.7	15.1	2.6	ab	ab

20 **Tabla 2: Intensidad promedio a Máx, n = 33 (17 panelistas x 1rep x día 1 y 16 panelistas x 1 rep x día 2). Valor de Tukey = 11.085 (alfa = 0.05), 9.810 (alfa = 0.10)**

25

Tratamien- to	Promedio	SD	ST Er	Tukey (5%)	Tukey (10%)
Muestra 1	45.3	19.3	3.4	a	a
Muestra 2	53.8	19.6	3.4	ab	ab
Muestra 3	57	21.4	3.7	bc	bc

30 **Ejemplo 29: Comparación con MSG**

La figura 2 exhibe una representación gráfica de las calificaciones de intensidad umami durante un periodo de 70 segundos, para las tres muestras:

5 Todas las muestras fueron hechas en regulador con bajo contenido de sodio (LSB) a pH 7.1.

 Muestra 4: 12 mM de glutamato monosódico (MSG),

 Muestra 5: 16 mM de glutamato monosódico (MSG),

 Muestra 6: 2.5 ppm (6.86 uM) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-
10 ciclohexilbutamido)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida (ejemplo 29).

 La muestra 6 aumenta rápidamente en intensidad umami y tiene un tiempo promedio para la intensidad máxima de 18.3 segundos (ver tabla 3). Alcanza una intensidad máxima promedio de 57.9 (ver tabla 4) y luego
15 disminuye gradualmente en intensidad, con el tiempo.

 La muestra 5 tiene un tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima de 16.3 segundos (ver tabla 3) que fue dos segundos menor que la muestra 6. La muestra 5 también tiene una intensidad umami máxima promedio de 62.9 (ver tabla 4) que ligeramente mayor que la de la muestra 6.

20 Las tablas 3 y 4 exhiben múltiples comparaciones calculadas usando la prueba HSD de Tukey para el tiempo promedio a la intensidad máxima y la intensidad promedio al máximo. La muestra 4, la muestra 5 y la muestra 6 no fueron significativamente diferentes en cuanto al tiempo promedio para alcanzar la intensidad máxima (tabla 3). La muestra 4 y la muestra
25 mostraron una intensidad promedio significativamente diferente al max (tabla 4), mientras que la muestra 6 no fue significativamente diferente de la muestra 4 ni de la muestra 5 (tabla 4) ($p > 0.1$)

TABLA 3: Tiempo promedio a Máx, n = 36 (18 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 6.712 (alfa = 0.05)

30

Tratamiento	Promedio	SD	St Er	Tukey (5%)
Muestra 5	16.3	13.0	2.2	a
Muestra 6	18.3	9.0	1.5	a

5

TABLA 4: Intensidad promedio a Máx, n = 36 (18 panelistas x 2 rep), Valor de Tukey = 12.020 (alfa = 0.05)

10

Tratamiento	Promedio	SD	St Er	Tukey (5%)
Muestra 4	40.8	23.0	3.8	a
Muestra 6	57.9	25.8	4.3	ab
Muestra 5	62.9	21.6	3.6	b

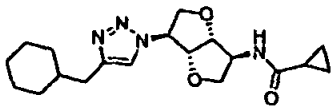
EJEMPLOS

15

Se dan los siguientes ejemplos para ilustrar una variedad de modalidades de ejemplo de la invención, y no están destinadas a limitarla de ninguna manera.

20

EJEMPLO 1: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



25

Se agitó durante la noche, a la temperatura ambiente, una solución de 1.46 g (5.0 mmoles) de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]-furan-3-amina (ejemplo 1a, 41 µL (5.0 mmoles) de ácido ciclopropan carboxílico, 960 mg (5.0 mmoles) de EDCI y 676 mg (5.0 mmoles) de HOBt en 50 mL de una mezcla 4:1 de cloruro de metileno: dimetilformamida. Cuando se completó, se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con cloruro de metileno y se lavó con HCl 0.5 N, con agua, con

30

bicarbonato de sodio saturado y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 880 mg (53 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidrofuro [3,2-bifuran-3-il)ciclopropan carboxiamida, como un sólido blanco mate, que se
 5 recristalizó en cloruro de metileno / hexano. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.64 (m, 4H), 0.90 (m, 2H), 1.13 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 3.71 (dd, 1H, J= 9.2 Hz, 2.4 Hz), 3.95 (dd, 1H, J= 9.6 Hz, 4.8 Hz), 4.02 (dd, 1H, J= 10.0, 2.8 Hz), 4.16 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 4.81 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 5.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J= 7.2 Hz). MS 361 (MH⁺).

10

EJEMPLO 1a: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

A una solución de 5.26 g (16.52 mmoles) de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-
 15 6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol 2-amino-6-propoxibenzonitrilo (ejemplo 1b) en 45 mL de metanol, se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 por ciento. Se hidrogenó la mezcla de reacción en un sacudidor Parr durante la noche a 40 psi (275.78 kPa). Cuando se completó se filtró la reacción a través de Celite y se concentró para dar 4.35
 20 g (cuantitativo) de 3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina, como un sólido blanco mate. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.94 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.65 (m, 7H), 2.49 (s, 2H), 3.58 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J= 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J= 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J= 9.9, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J= 3.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J= 4.2
 25 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H). MS 293 (MH⁺).

EJEMPLO 1b: 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(ciclohexilmetil)-1H-12,3-triazol 2:

Se disolvieron 7.9 g (28.04 mmoles) de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-
 30 diazidohexahidrofuro[3,2-b]furano (ejemplo 1C), 4.05 mL (28.04 mmoles) de

prop-2-ynil-ciclohexano, 179 mg (1.12 mmoles) de CuSO₄ y 1.11 g (5.61 mmoles) de ascorbato de sodio, en 240 mL de una mezcla 5:1 de agua y terbutanol, y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se recogió por filtración el producto precipitado y se concentró al vacío el concentrado para dar 5.26 g (53 por ciento) de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-
 5 hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol, como un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.90 (m, 2H), 1.14 (m, 3H), 1.61 (m, 6H), 2.46 (s, 2H), 3.90 (dd, J= 10.4, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J= 10.4, 4.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J= 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J= 10.2, 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.75 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.88 (s, 1H). MS 319 (MH⁺).

EJEMPLO 1c: (3S,3aR,6S,6aR)-3,5-diazidohexahidrofuro[3,2-b]furano

A una solución de 7.86 g (19.16 mmoles) de bis(trifluorometansulfonato) de (3R,3aS,6S,6aR)-3,6-diazidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diilo (ejemplo 1d) en 200 mL de DMF, se añadió 3.86 g (59.39 mmoles) de NaN₃. Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante dos horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con cloruro de metileno y se eliminaron las sales sólidas por medio de filtración. Se lavó el filtrado con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2.5 g (67 por ciento) de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazidohexahidrofuro[3,2-b]furano como un aceite pardo claro. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 3.90 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.63 (s, 2H).

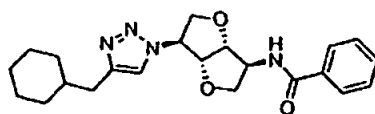
EJEMPLO 1d: bis(trifluorometansulfonato de (3R,3aS,6R,6aS)-hexahidrofuro[3,2-b]furano-3,6-diilo

A una solución de 3.0 g (20 mmoles) de (3R,3aR,6R,6aR)-

hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol y 3.9 mL (48 mmoles) de piridina en 100 mL de cloruro de metanol, a 0 °C, se añadió a gotas 7.9 mL (48 mmoles) de anhídrido triflico. Después que se completó la adición, se calentó lentamente la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Cuando se completó, se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno, se lavó con HCl 1N, con agua, con bicarbonato de sodio saturado, con agua y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 7.86 g (96 por ciento) de bis(trifluorometansulfonato) de (3R,3aS,6R,6aS)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diilo como un gel pardo. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 4.17 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 4.78 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.63 (s, 2H).

EJEMPLO 2: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)benzamida

15

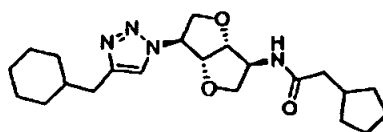


Preparado como en el ejemplo 1, a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido benzoico, para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)benzamida. MS 397 (MH⁺).

20

EJEMPLO 3: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-ciclopentilacetamida

25

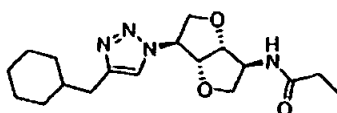


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

30

(ejemplo 1a) y ácido 2-ciclopentil acético para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-ciclopentilacetamida. MS 403 (MH⁺).

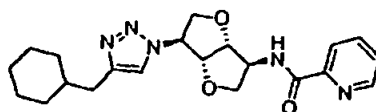
5 **EJEMPLO 4: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)propionamida**



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido propiónico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)propionamida. MS 349 (MH⁺).

15

EJEMPLO 5: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)picolinamida



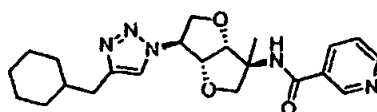
20

Preparado como en el ejemplo 1, a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido picolínico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)picolinamida

25

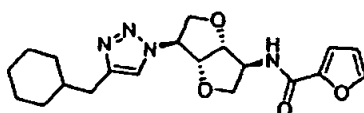
EJEMPLO 6: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)nicotinamida

30



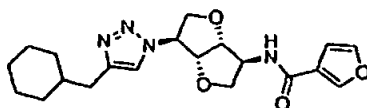
- Preparado como en el ejemplo 1, a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido nicotínico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)nicotinamida. MS 398 (MH⁺)

EJEMPLO 7: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)furan-2-carboxiamida



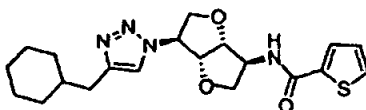
- Preparado como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido furan-2-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)furan-2-carboxiamida. MS 387 (MH⁺).

EJEMPLO 8: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)furan-3-carboxiamida



- Preparado como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido furan-3-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)furan-3-carboxiamida. MS 387 (MH⁺).

EJEMPLO 9: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-tiofen-2-carboxiamida

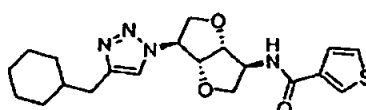


5

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido tiofen-2-carboxílico, para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-tiofen-2-carboxiamida. MS 403 (MH⁺).

10

EJEMPLO 10: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-tiofen-2-carboxiamida.

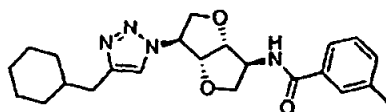


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido tiofen-3-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-tiofen-2-carboxiamida. MS 403 (MH⁺)

20

EJEMPLO 11: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metilbenzamida



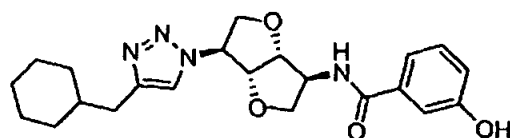
25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3-metilbenzoico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metilbenzamida.

30

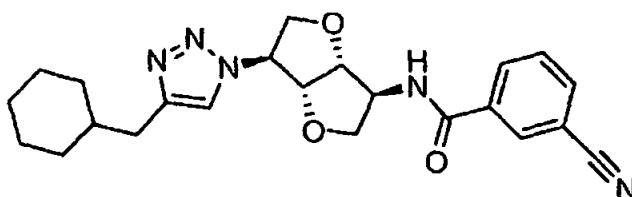
(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metilbenzamida. MS 411 (MH^+).

EJEMPLO 12: N-(3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-hidroxibenzamida



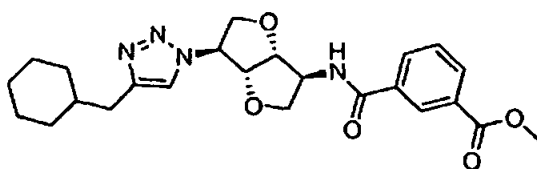
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3-hidroxibenzoico para dar N-(3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-hidroxibenzamida. MS 413 (MH^+).

EJEMPLO 13: 3-ciano-N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il) benzamida



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3-cianobenzoico para dar 3-ciano-N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il) benzamida. MS 422 (MH^+)

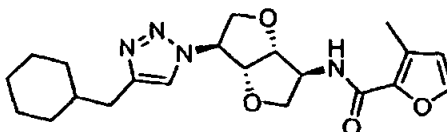
EJEMPLO 14: 3-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexanidro[3,2-b]furan-3-ilcarbamoi)benzoato de metilo



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico para dar 3-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexanidro[3,2-b]furan-3-ilcarbamoyl)benzoato de metilo. MS 455 (MH⁺).

10

EJEMPLO 15: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metilfuran-2-carboxiamida

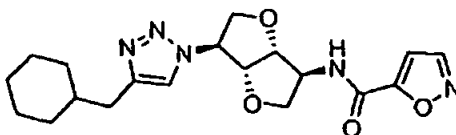


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metilfuran-2-carboxiamida. MS 401 (MH⁺).

20

EJEMPLO 16: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-isoxazol-5-carboxiamida



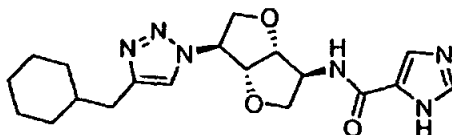
25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido isoxazol-5-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-

30

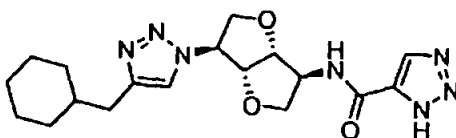
(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)isoxazol-5-carboxiamida. MS 388 (MH⁺).

EJEMPLO 17: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-imidazol-5-carboxiamida



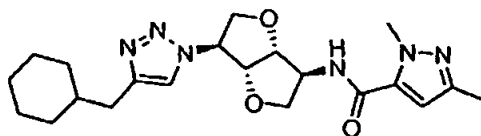
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1H-imidazol-5-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-imidazol-5-carboxiamida. MS 387 (MH⁺).

EJEMPLO 18: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxiamida



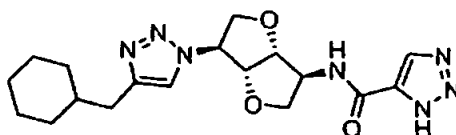
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxiamida. MS 388 (MH⁺).

EJEMPLO 19: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxiamida



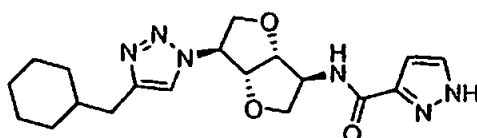
- Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxiamida. MS 415 (MH⁺).

EJEMPLO 20: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxiamida



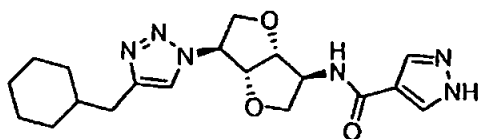
- Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxiamida. MS 400 (MH⁺).

EJEMPLO 21: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidro[3,2-b]furan-3-il)-1H-pirazol-3-carboxiamida



- Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1H-pirazol-3-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidro[3,2-b]furan-3-il)-1H-pirazol-3-carboxiamida. MS 387 (MH⁺).

EJEMPLO 22: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxiamida

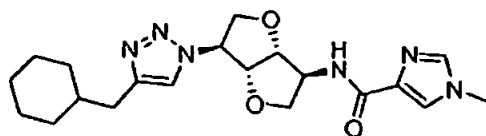


5

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y 1H-pirazol-4-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxiamida. MS 387 (MH⁺).

10

EJEMPLO 23: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2,b]furan-3-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxiamida

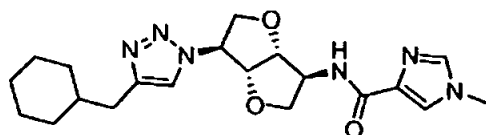


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxiamida. MS 401 (MH⁺).

20

EJEMPLO 24: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxiamida



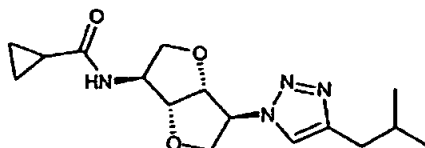
25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 1a) y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico para dar N-

30

((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxiamida. MS 415 (MH⁺).

EJEMPLO 25: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 25a) y ácido ciclopropancarboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. MS 321 (MH⁺).

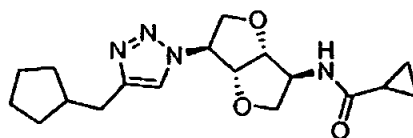
EJEMPLO 25a: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

Preparada como en el ejemplo 1a, a partir de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-isobutil-1H-1,2,3-triazol (ejemplo 25b) para dar (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina. MS 253 (MH⁺).

EJEMPLO 25b: 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-isobutil-1H-1,2,3-triazol

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazido-hexahidrofuro[3,2-b]furanó (ejemplo 1c) para dar 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-isobutil-1H-1,2,3-triazol.

EJEMPLO 26: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 26a) y ácido ciclopropanecarboxílico para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropanecarboxiamida. MS 347 (MH⁺).

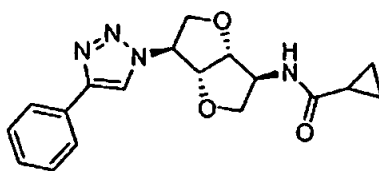
EJEMPLO 26a: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol (ejemplo 26b) para dar (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina. MS 253 (MH⁺)

EJEMPLO 26b: 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol

Preparado como en el ejemplo 1b, a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazido-hexahidrofuro[3,2-b]furano (ejemplo 1c) para dar -((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol.

EJEMPLO 27: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropanecarboxiamida



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 27a) y ácido ciclopropancarboxílico, para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropan-carboxiamida. MS 341 (MH⁺).

10

EJEMPLO 27a: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (ejemplo 27b) para dar (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina. MS 273 (MH⁺).

15

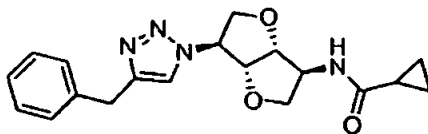
EJEMPLO 27b: 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol

20

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazido-hexahidrofuro[3,2-b]furano (ejemplo 1c) para dar 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol.

25

EJEMPLO 28: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



30

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-6-

(4-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 28a) y ácido ciclopropancarboxílico, para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)—6-(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropan-carboxiamida. MS (355 (MH⁺)).

5

EJEMPLO 28a: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

Preparada como en el ejemplo 1a, a partir de 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-bencil-1H-1,2,3-triazol (ejemplo 28b) para dar (3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina. MS 287 (MH⁺).

10

EJEMPLO 28b: 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-bencil-1H-1,2,3-triazol

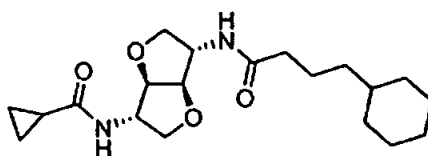
15

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazido-hexahidrofuro[3,2-b]furano (ejemplo 1c) para dar 1-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azido-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-bencil-1H-1,2,3-triazol.

20

EJEMPLO 29: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilbutanamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

25



Preparada como en el ejemplo 1, a partir de ácido 4-ciclohexilbutanoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-ciclohexilbutanamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida (100 mg, 58.2 por

30

ciento) como un polvo blanco.. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 0.66 (m, 4H), 0.83 (m, 2H), 1.15 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 2.04 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.62 (ddd, 2H, $J = 15.2, 9.2, 2.0$ Hz), 3.84 (dd, 2H, $J = 9.2, 4.8$ Hz), 4.11 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), $M+H = 365$, p. f. 181.5-182.5 °C.

EJEMPLO 29a: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida (ejemplo 29b) para dar 1.06 g, (rendimiento cuantitativo) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida, como producto puro. $M+H = 213$.

EJEMPLO 29b: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

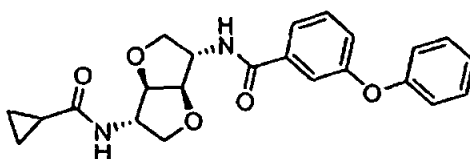
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido ciclopropancarboxílico y (3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina (ejemplo 29c) para dar 3.29 g (69 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. $M+H = 239$.

EJEMPLO 29c: (3S,3aR,6S,6aR)-6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina

A una solución de 7.84 g (40 mmoles) de (3S,3aR,6S,6aR)-3,6-diazidohexahidrofuro[3,2-b]furano (ejemplo 1c) en 50 mL de acetato de etilo / éter (1:1) y 40 mL de solución al 5 por ciento de HCl en agua, se añadió 10.5 g (40 mmoles) de Ph_3P en pequeñas porciones, a 0 °C, durante una hora. A continuación se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche. Se descartó la capa orgánica y se lavó la capa acuosa dos veces con cloruro

de metileno. A continuación se basificó cuidadosamente la capa acuosa hasta pH 9, usando una solución 1N de NaOH. Luego se extrajo la solución tres veces con cloruro de metileno y se secó sobre carbonato de sodio. Se evaporó el cloruro de metileno para producir 4.1 g (60.2 por ciento) de (3S,3aR,6S,6aR)-
 5 6-azidohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-amina, como un líquido amarillento. M+H = 171.

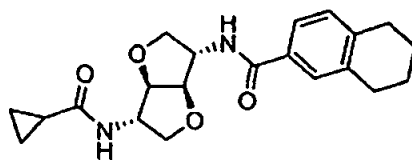
**EJEMPLO 30: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-
(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-
 10 fenoxibenzamida**



15 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-fenoxibenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para producir 11 mg (54.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-fenoxibenzamida. M+H = 409.

20

**EJEMPLO 31: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-
(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-5,6,7,8-
 25 tetrahidronaftalen-2-carboximida**

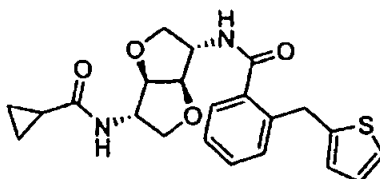


25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-
 30 hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 10 mg (54.1 por ciento) de N-

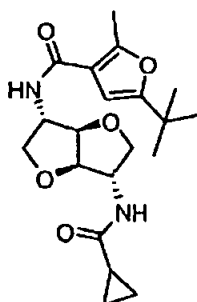
((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxiamida. M+H = 371.

EJEMPLO 32: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(tiofen-2-ilmetil)benzamida



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(tiofen-2-ilmetil)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 2.8 g (27 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(tiofen-2-ilmetil)benzamida. M+H = 413.

EJEMPLO 33: 5-terbutil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-metilfuran-3-carboxiamida

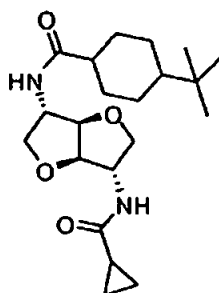


Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5-terbutil-2-metilfuran-3-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.6 mg (38.8 por ciento) de 5-terbutil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-metilfuran-3-carboxiamida. M+H = 377.

EJEMPLO 34: 4-terbutil-N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi-

amido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclohexancarboxiamida

5

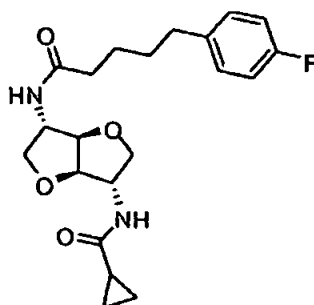


Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-terbutilciclohexan carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.4 mg (36.3 por ciento) de 4-terbutil-N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi-amido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclohexancarboxiamida. M+H = 379.

15

EJEMPLO 35: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(5-(4-fluorofenil)pentanamido)hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-il) ciclopropancarboxiamida

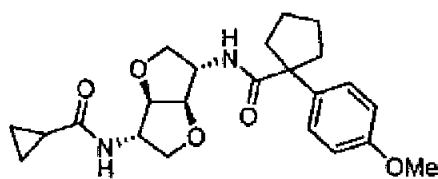
20



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5-(4-fluorofenil)pentanoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.7 mg (38 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(5-(4-fluorofenil)pentanamido) hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-il) ciclopropancarboxiamida. M+H = 391.

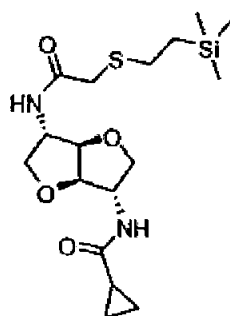
30

EJEMPLO 36: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopentancarboxiamida



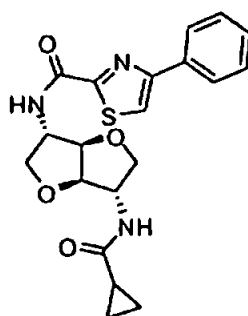
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopentancarboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.7 mg (36 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopentancarboxiamida. $M+H = 415$.

EJEMPLO 37: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-(2-(trimetilsilil)etil)io)acetamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(2-(trimetilsilil)etil)io)acético y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.3 mg (343.4 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-(2-(trimetilsilil)etil)io)acetamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. $M+H = 387$.

EJEMPLO 38: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-feniltiazol-2-carboxiamida



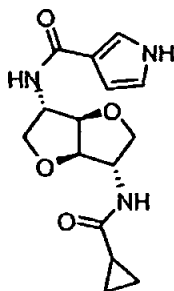
5

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-feniltiazol-2-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.0 mg (40 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi amido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-feniltiazol-2-carboxiamida. M+H = 400.

10

EJEMPLO 39: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidro furo 3,2-b]-3-il)-1H-pirrol-3-carboxiamida

15



20

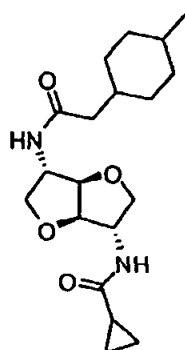
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.0 mg (39.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidro furo[3,2-b]-3-il)-1H-pirrol-3-carboxiamida. M+H = 306.

25

EJEMPLO 40: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-(4-metilciclohexil)acetamido)hexahidro-furo[3,2-b](furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

30

5

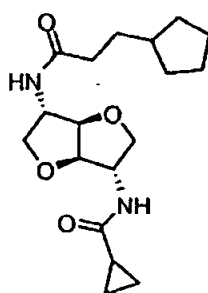


Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(etilciclohexil)acético y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.5 mg (40 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-(4-metilciclohexil)acetamido) hexahidro-furo[3,2-b](furan-3-il)ciclopropan-carboxiamida. M+H = 351.

15

EJEMPLO 41: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(3-ciclopentilpropanamido)hexanidrofuro[3,2-b](furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

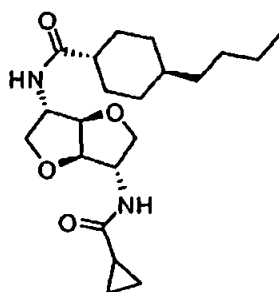
20



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-ciclopentilpropanoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.3 mg (51.2 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(3-ciclopentilpropanamido)hexanidrofuro[3,2-b](furan-3-il)ciclopropan-carboxiamida. M+H = 337.

30

EJEMPLO 42: (1S,4S)-4-butil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi-amido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclohexancarboxiamida



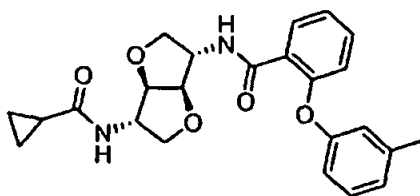
5

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido (1s,4r)-4-butilciclohexancarboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.8 g (40 por ciento) de (1S,4S)-4-butil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi amido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclohexancarboxiamida. M+H = 379.

10

EJEMPLO 43: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidro furo[3,2-b]furan-3-il)-2-(m-toliloxi)benzamida

15



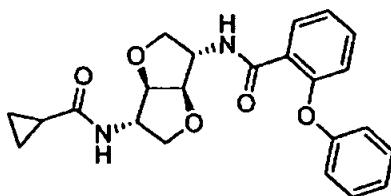
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(m-toliloxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 11 mg (74.1 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidro furo[3,2-b]furan-3-il)-2-(m-toliloxi)benzamida. M+H = 423.

20

25

EJEMPLO 44: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-fenoxibenzamida

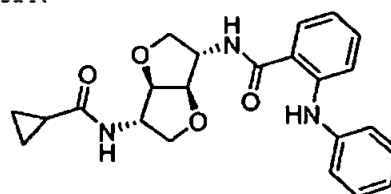
30



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-fenoxibenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 10.7 mg (75.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-fenoxibenzamida. M+H = 409.

10

EJEMPLO 45: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(fenilamino)benzamida



15

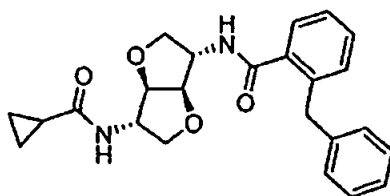
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(fenilamino)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 10.1 mg (70.9 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(fenilamino)benzamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.66 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H, J= 9.6, 2.8 Hz), 3.88 (dd, 2H, J= 9.6, 4.8 Hz), 3.95 (dd, 2H, J= 9.6, 5.6 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 4.58 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 6.84 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.68 (dd, 2H, J= 8.0, 5.2 Hz), 8.37 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 8.67 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 9.46 (s, 1H). M+H = 408.

20

25

EJEMPLO 46: 2-bencil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)benzamida

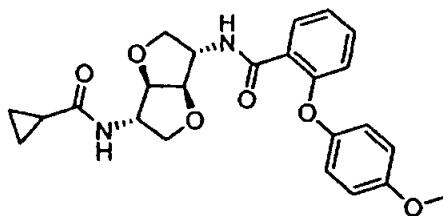
30



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-bencilbenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 7 mg (68.8 por ciento) de 2-bencil- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxi-amido)hexahidrofuro[3,2-b]furarn-3-il)benzamida. M+H = 407.

10

EJEMPLO 47: N-((3S,3aR,6S,6aR)—6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(4-metoxifenoxi)benzamida



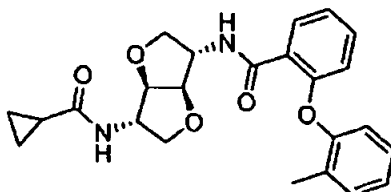
15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(4-metoxifenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 11.6 mg (75.7 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)—6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(4-metoxifenoxi) benzamida. ¹H NMR (DMSOd₆, 400 MHz): 0.65 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.36 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 4.49 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 4.49 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 6.80 (dd, 2H, J= 8.0, 0.8 Hz), 6.93-7.03 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.57 (dd, 2H, J= 7.6, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.46 (d, 1H, J= 6.8 Hz). M+H = 439.

25

EJEMPLO 48: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(o-toliloxi)benzamida

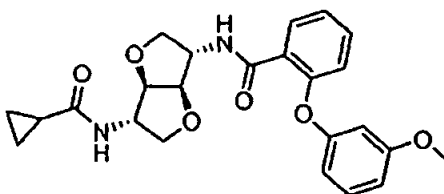
30



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(o-toliloxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 8.8 mg (83.2 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(o-toliloxi)benzamida. M+H = 423.

10

EJEMPLO 49: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzamida

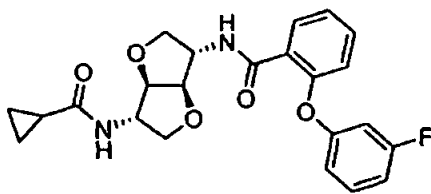


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(3-metoxifenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 10.6 mg (69.3 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzamida. M+H = 439.

20

EJEMPLO 50: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(3-fluorofenoxi)benzamida



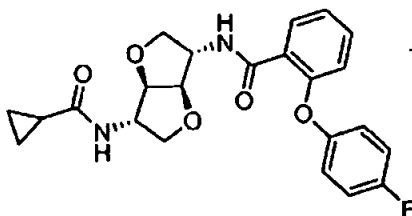
25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(3-fluorofenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-

30

3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 8.9 mg (60 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(3-fluorofenoxi) benzamida. M+H = 427.

5 **EJEMPLO 51: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzamida**

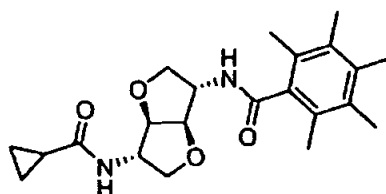


10

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 2-(4-fluorofenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 8 mg (75.6 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2-(4-fluorofenoxi) benzamida. M+H = 427.

15

20 **EJEMPLO 52: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2,3,4,5,6-pentametilbenzamida**



20

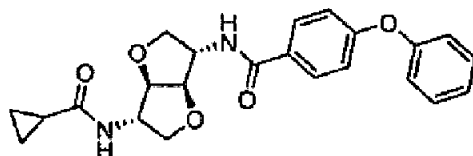
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de 2,3,4,5,6-pentametilbenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 9.6 mg (70.9 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-2,3,4,5,6-pentametilbenzamida. M+H = 387.

25

30 **EJEMPLO 53: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)**

hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-fenoxibenzamida

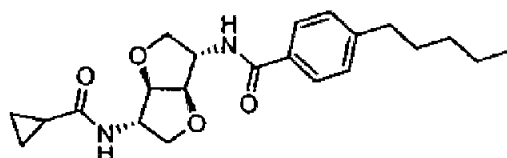
5



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-fenoxibenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il) (ejemplo 29a) para dar 8.1 mg (56.6 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-fenoxibenzamida. M+H = 409.

EJEMPLO 54: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-pentilbenzamida

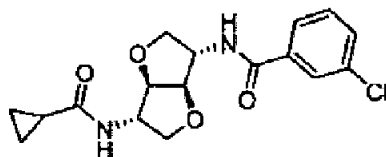
15



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-pentilbenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il) (ejemplo 29a) para dar 4.3 mg (44.6 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-pentilbenzamida. M+H = 387.

EJEMPLO 55: 3-cloro- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-il)benzamida

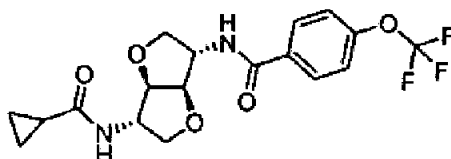
30



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-clorobenzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.0 mg (45.3 por ciento) de 3-cloro- N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-il)benzamida. M+H = 351.

EJEMPLO 56: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

10

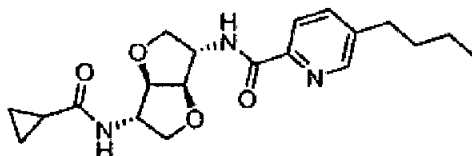


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.0 mg (40 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida. M+H = 401.

20

EJEMPLO 57: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)picolinamida



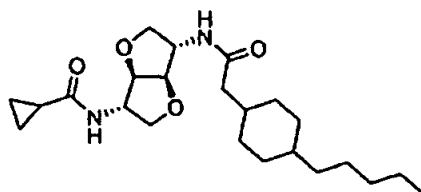
25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5-butilpicolinico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.5 mg (47.8 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)picolinamida. M+H = 374.

30

furo[3,2-b]furan-3-il)-4-pentiloxiciclohexancarboxiamida

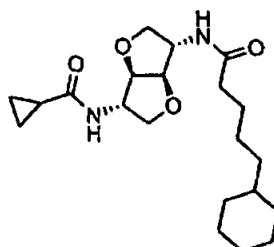
5



Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 4-pentilciclohexan carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 3.3 mg (33.7 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido)hexahidro furo[3,2-b]furan-3-il)-4-pentiloxiciclohexancarboxiamida. M+H = 393.

15

EJEMPLO 61: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(5-ciclohexilpentamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida

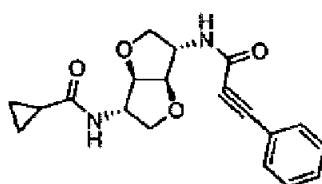


20

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5-ciclohexilpentanoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 5.0 mg (53.2 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(5-ciclohexilpentamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. M+H = 379.

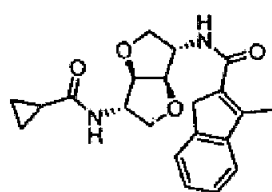
30

EJEMPLO 62: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(3-fenilpropiolamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-fenilpropiónico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 6.8 mg (81 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(3-fenilpropilamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. M+H = 341.

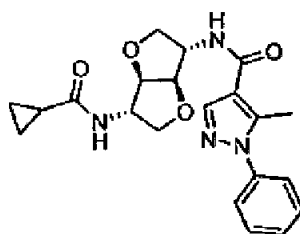
10 **EJEMPLO 63: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metil-1H-inden-2-carboxiamida**



15 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-metil-1H-inden-2-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.7 mg (51.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-metil-1H-inden-2-carboxiamida. M+H = 369.

20

EJEMPLO 64: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxiamida



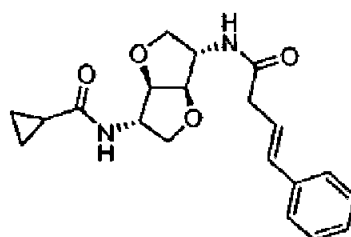
25 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.7 mg (51.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxiamida. M+H = 377.

30

b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.4 mg (44.4 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxiamida. M+H = 397.

5 **EJEMPLO 65: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-((E)-4-fenilbut-3-enamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida**

10

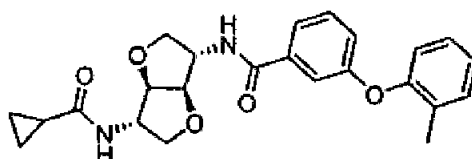


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 4.0 mg (44.5 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-((E)-4-fenilbut-3-enamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)ciclopropancarboxiamida. M+H = 357.

EJEMPLO 66: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(o-toliloxi)benzamida

20

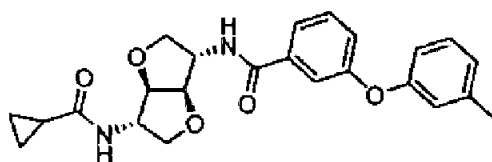


25

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(o-toliloxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 7.0 mg (47.1 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(o-toliloxi)benzamida. M+H = 423.

30

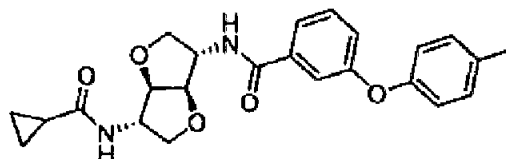
EJEMPLO 67: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(m-toliloxi)benzamida



5 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(m-toliloxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 6.6 mg (44.4 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(m-toliloxi) benzamida. M+H = 423.

10

EJEMPLO 68: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(p-toliloxi)benzamida

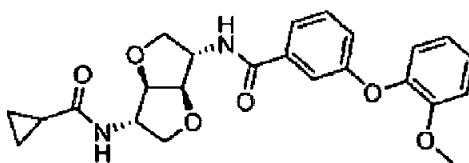


15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(p-toliloxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 5.8 mg (39.0 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(p-toliloxi)benzamida. M+H = 423.

20

EJEMPLO 69: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(2-metoxifenoxi)benzamida



25

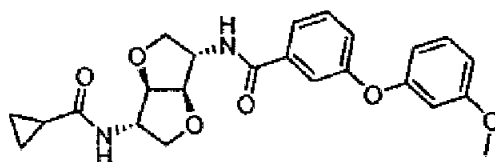
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(2-metoxifenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 6.0 mg (39.4 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-

30

3-(2-metoxifenoxi)benzamida. $M+H = 439$.

EJEMPLO 70: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(3-metoxifenoxi)benzamida

5

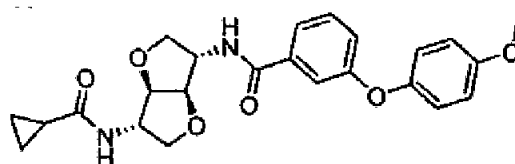


10 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(3-metoxifenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohepta-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 6.1 mg (40.0 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(3-metoxifenoxi)benzamida. $M+H = 439$.

15

EJEMPLO 71: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(4-metoxifenoxi)benzamida

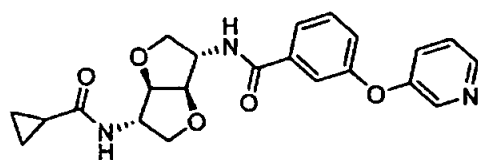
20



25 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(4-metoxifenoxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohepta-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (ejemplo 29a) para dar 6.8 mg (44.6 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(4-metoxifenoxi)benzamida. $M+H = 439$.

EJEMPLO 72: N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(piridin-3-iloxi)benzamida

30



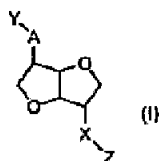
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(piridin-3-il
 5 oxi)benzoico y N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-aminohexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo)
 (ejemplo 29a) para dar 6.8 mg (47.3 por ciento) de N-((3S,3aR,6S,6aR)-6-
 (ciclopropancarboxiamido) hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)-3-(piridin-3-iloxi)
 benzamida. M+H = 410.

10

REIVINDICACIONES

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

5



o su sal, su solvato, su N-óxido y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una unión covalente;

- Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,
 10 alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN,
 15 -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶, -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
 20 X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³;
 25 Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 30 arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno,

- 5 alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

- 10 con las siguientes condiciones:

(a) cuando A es triazol o tetrazol, entonces -X-Z no es -O-alquilo, -O-acilo ni sulfonamido;

(b) cuando A es tetrazol y Z es ciclohexilo, entonces X no es -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, y

(c) cuando A es una unión covalente, entonces Y no es hidrógeno.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

5 3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros.

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es heteroarilo monocíclico de cinco miembros;

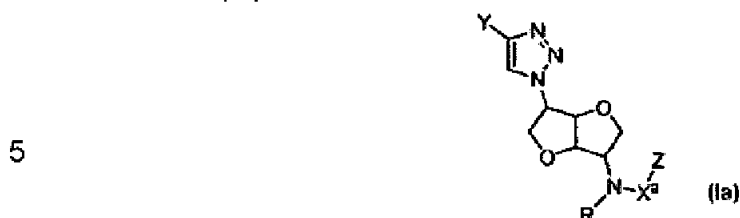
Y es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo
10 sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -
15 N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -NR³-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)(R³);

20 Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido; y

25 cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo,
30 heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

5.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula estructural (Ia):



o su sal, su solvato o su N-óxido; donde:

X^a es $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^3R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-C=N-OR^3-$, $-C(=NR^3)-NR^4-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(S)-N(R^3)-$, $-C(S)-$, $-NR^3-C(O)-C(O)-NR^4-$, $-C(O)-C(O)-NR^4-$, o $-S(O)_2-N(R^3)-$;

10

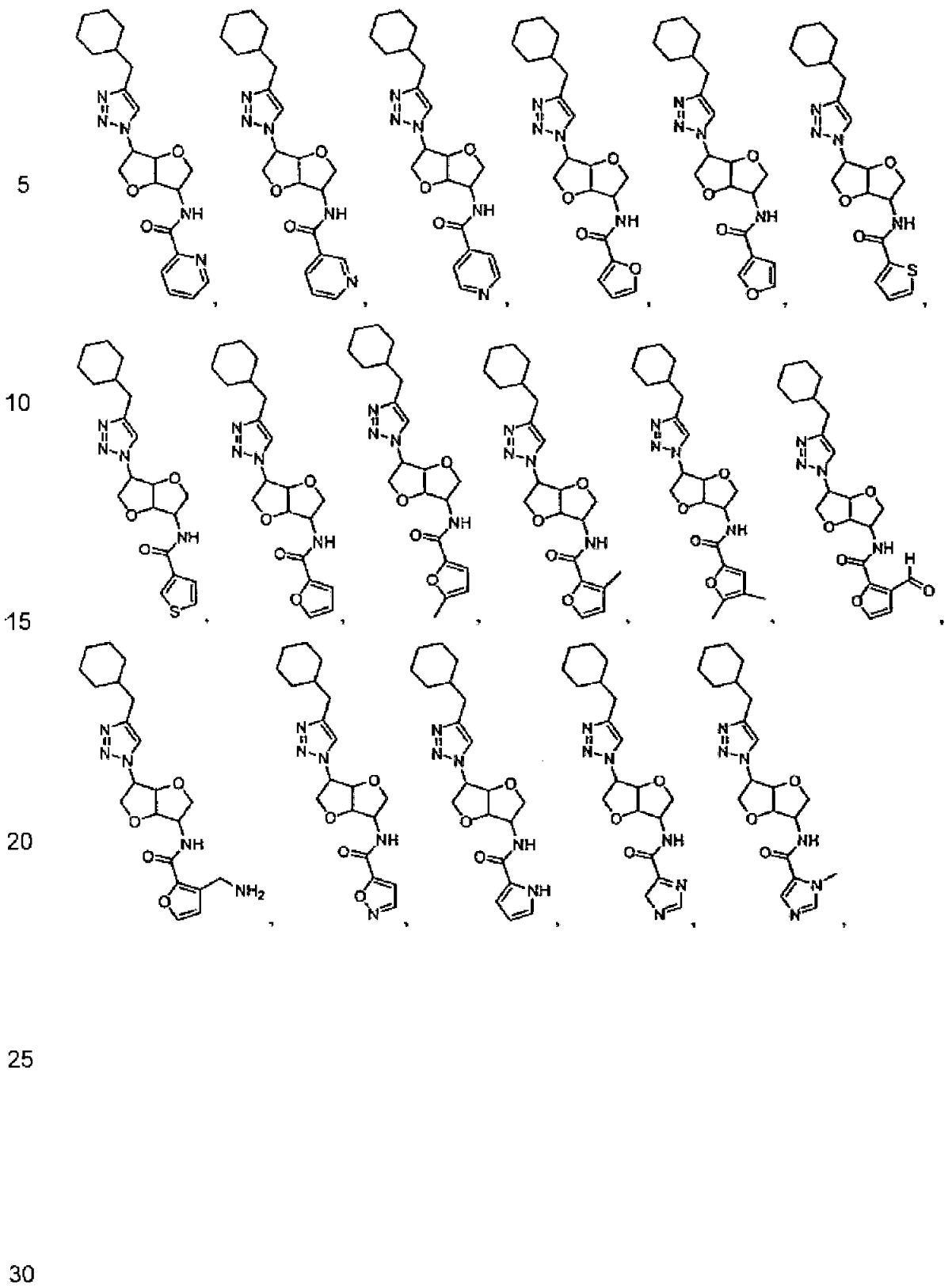
Y es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;

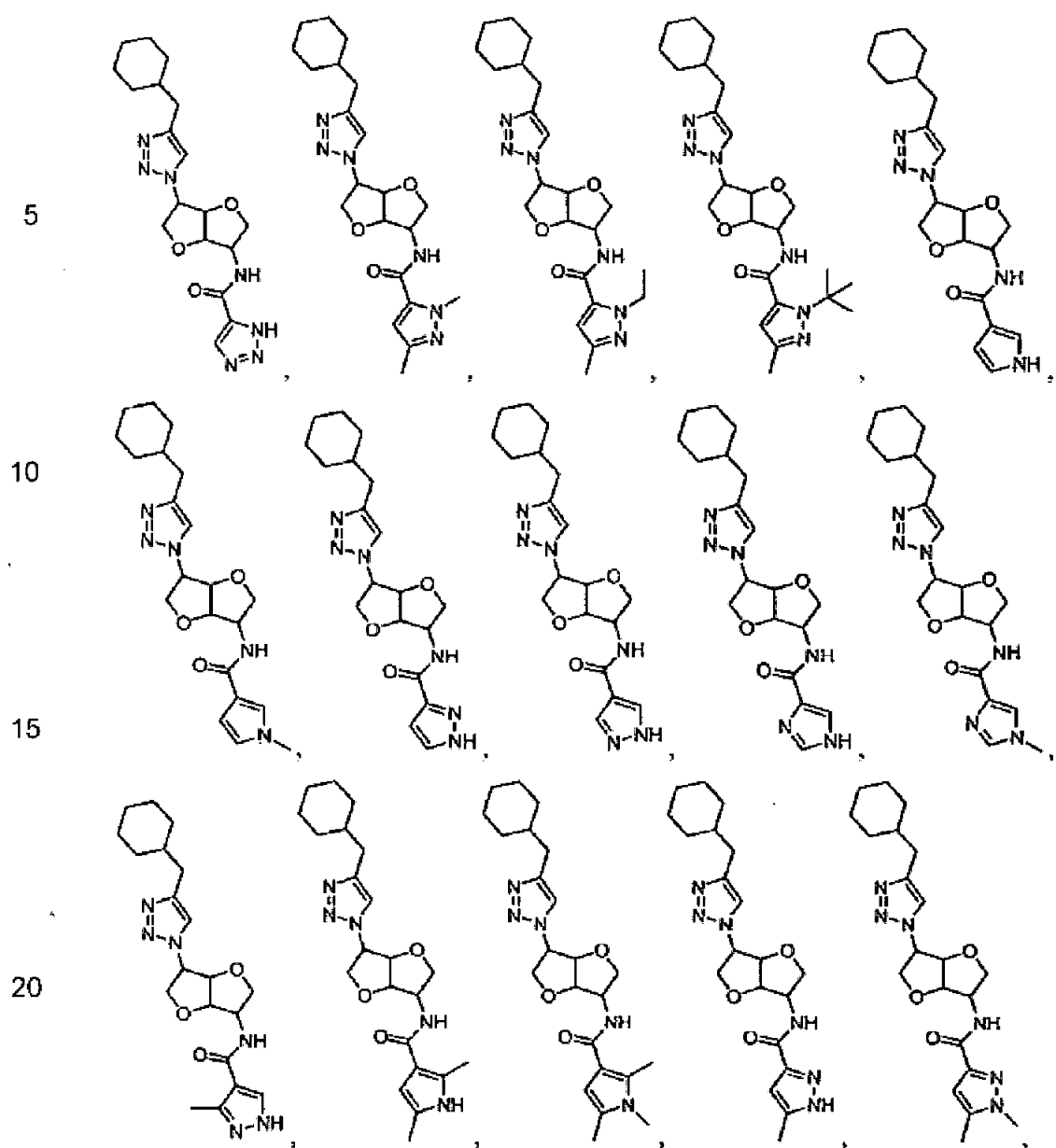
Z es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y

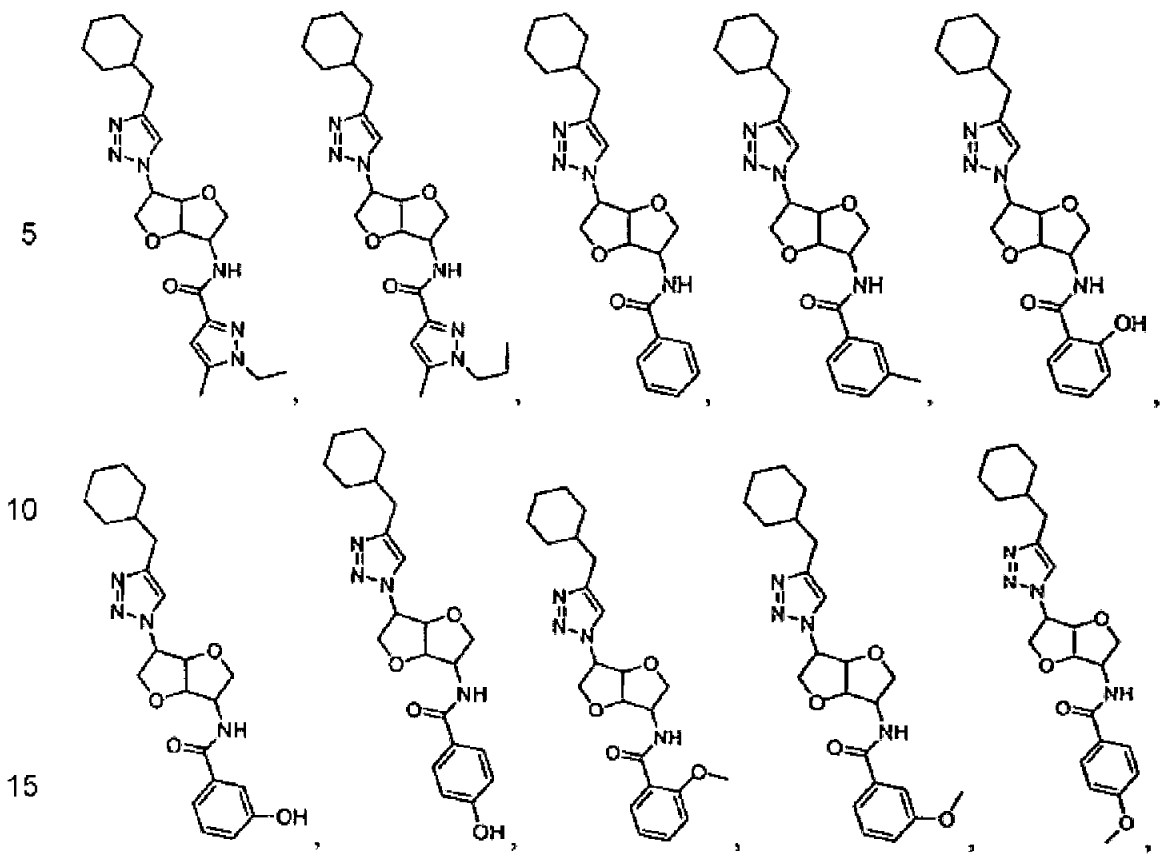
15

R es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

20 6.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:



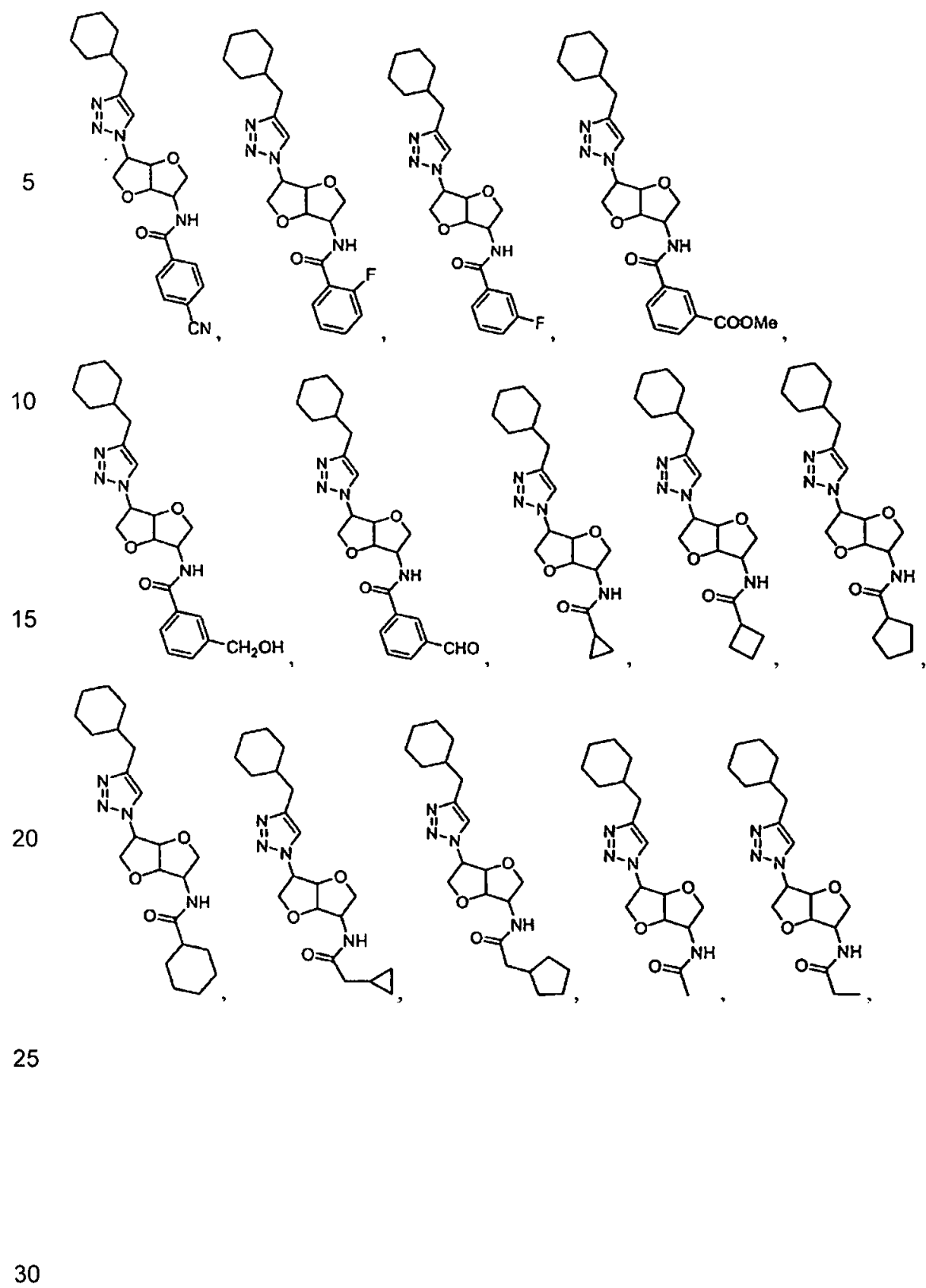


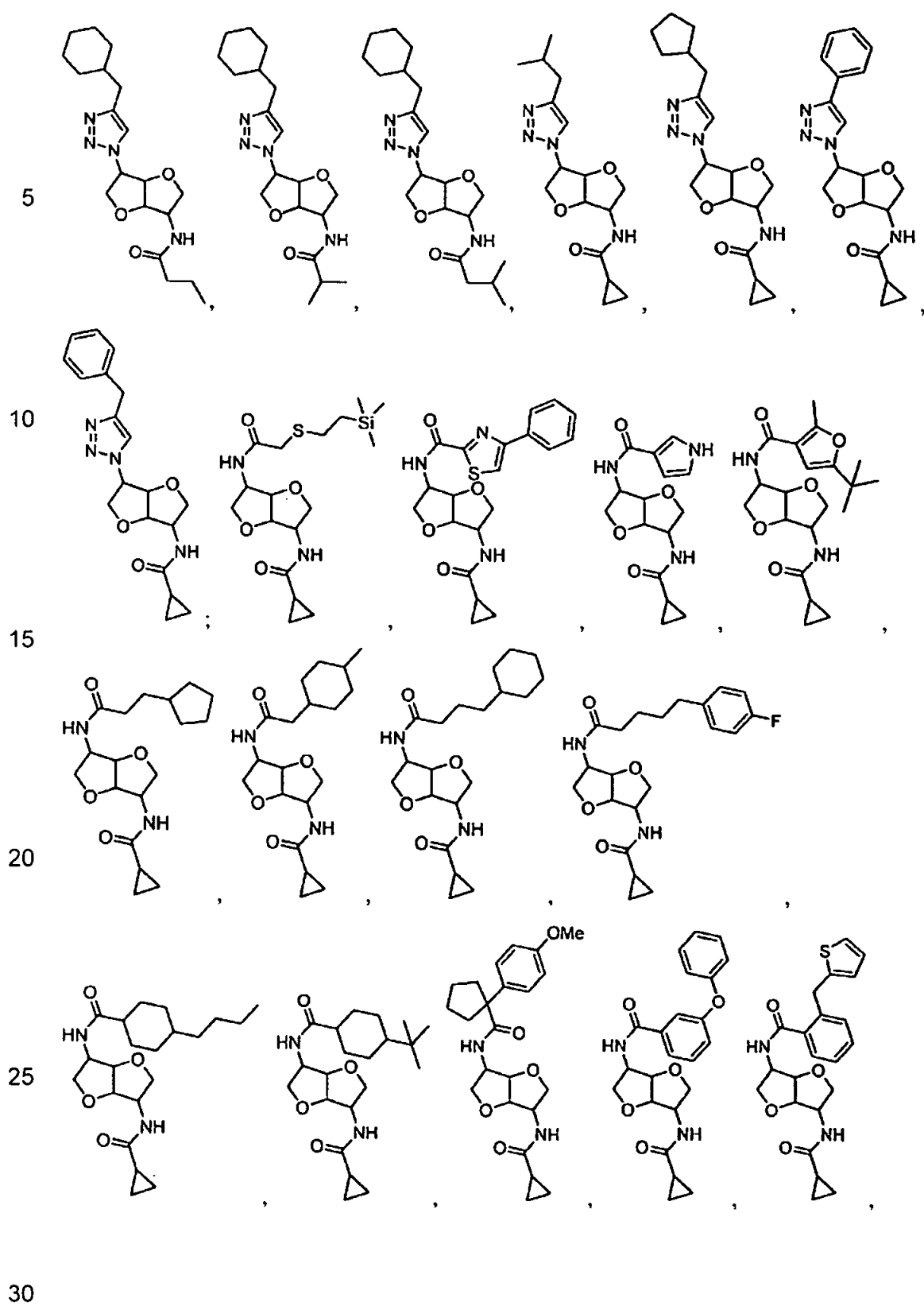


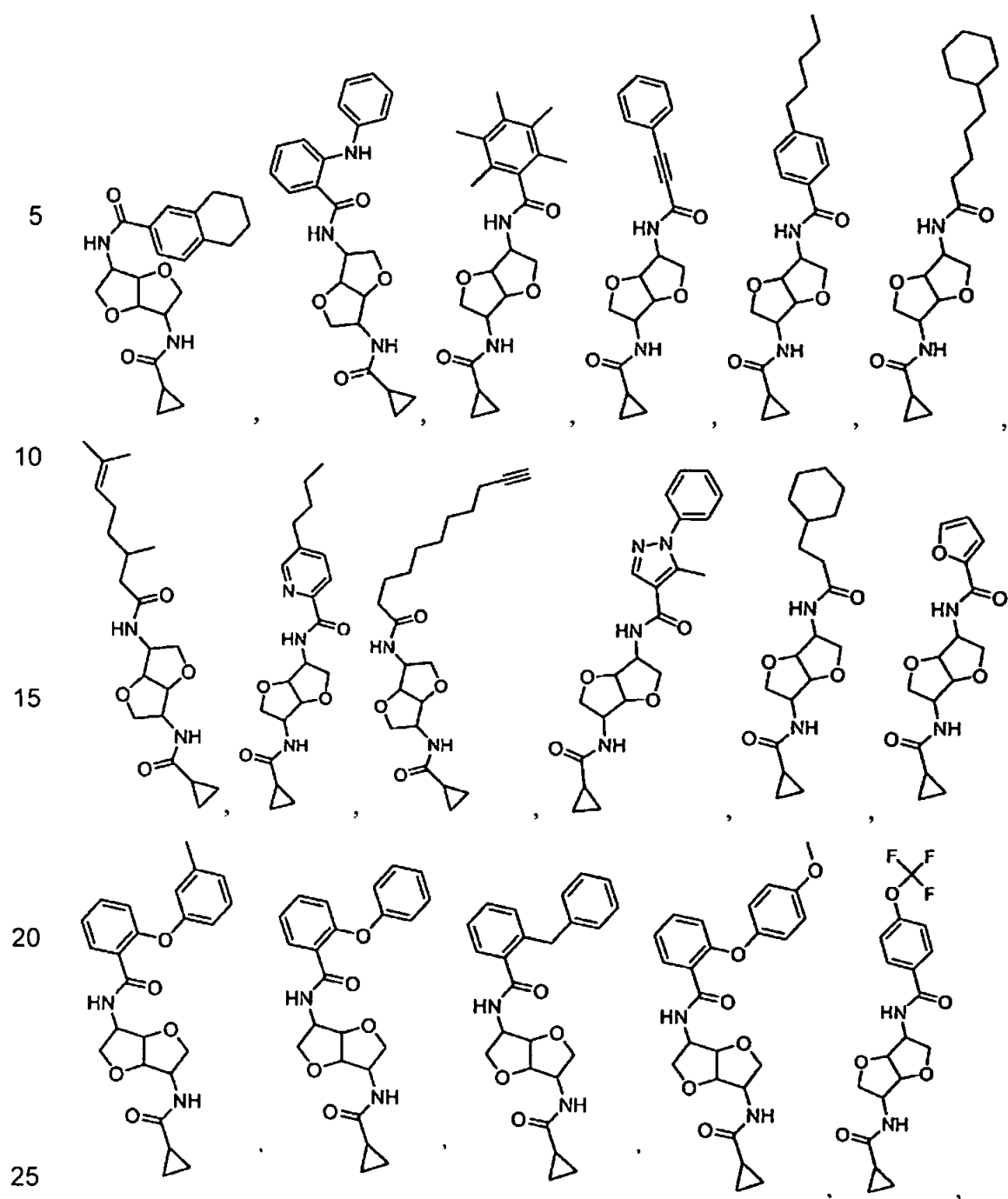
20

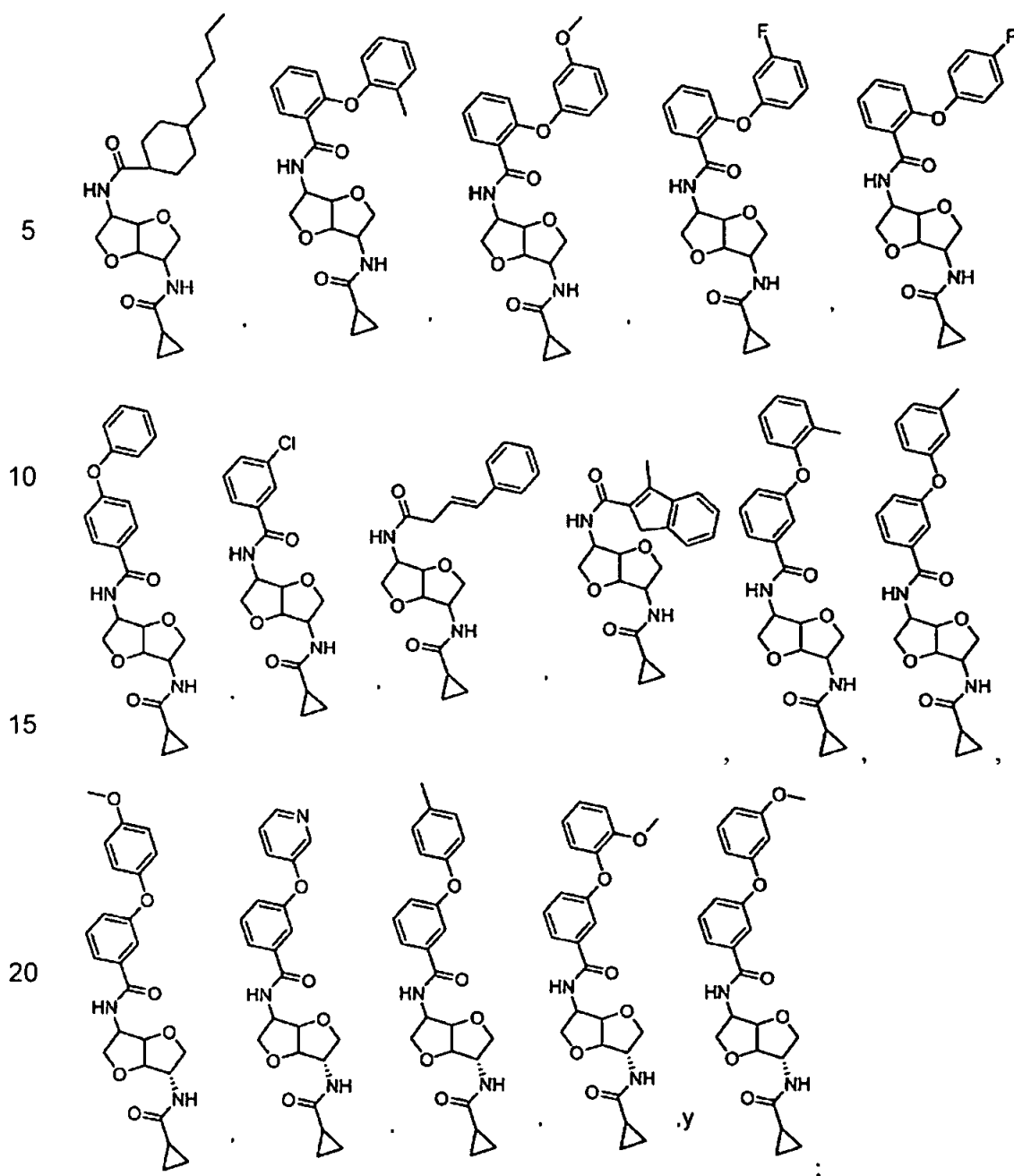
25

30









25 o su sal, su solvato, su éster o su N-óxido.

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es una ligadura covalente;

Y es -OR, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -N(R¹S(O)₂R²), -SR¹, -C(R¹R²R⁶), -C(S)-R¹, -C(=NR²)-R¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)R⁶, -

- $N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1-C(O)-C(O)R^2$, $-N(R^1)C(S)N(R^2)-R^6$, $-C(S)-NR^1R^2$, $-N(R^1)C(=NR^2)OR^6$, $-C(=NR^1)O-NR^2R^6$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)R^7$, $-N(R^1)N(R^2)C(O)OR^6-N(R^1C(O)OR^2$, $-N(R^1)C(O)NR^2R^6$, $-N(R^1-C(O)-C(O)-NR^2R^6$, $-C(O)-C(O)-NR^1R^2$, $-P(O)(OR^1)(OR^2)$, $-P(O)(OR^1)(R^2)$, o $-P(O)R^1R^2$; y
 5 cada uno de R^1 , R^2 , R^6 y R^7 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido,
 10 heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

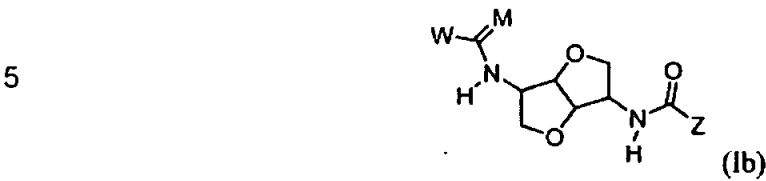
8.- El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

- Y es $-N(R^1)C(O)R^2$, $-NR^1R^2$, $-N(R^1S(O)_2R^2$, $-N(R^1)-C(=N-OR^2)R^6$, $-C(=NR^1)-NR^2R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)R^6$, $-N(R^1)C(S)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-C(O)R^2$, $-N(R^1)C(S)N(R^2)-R^6$, $-N(R^1)C(=NR^2)OR^6$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-NR^6R^7$, $-N(R^1)N(R^2)C(O)OR^6$, $-N(R^1)C(O)OR^2$, $-N(R^1C(O)NR^2R^6$, o $-N(R^1-C(O)-C(O)-NR^2R^6$;
 15 X es $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-N(R^3)-C(=N-OR^4)-$, $-N(R^3)C(=NR^4)-$, $-N(R^1)-C(=NR^2)-N(R^6)-$, $-N(R^3)C(S)-$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)-$, $-N(R^3)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^3)C(=NR^4)O-$, $-N(R^3)-C(=NR^4)-N(R^5)-$, $-N(R^3)N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)O-$, o $-N(R^3)C(O)N(R^4)-$; y
 20 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^7 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido; y
 25 Z es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

- 9.- El compuesto de la reivindicación 8, en el que Z es carbociclilo
 30 o carbociclilo sustituido.

10.- El compuesto de la reivindicación 8, en el que Z es alquilo o alquilo sustituido.

11.- Un compuesto de la fórmula (Ib)



o su sal, su solvato, su éster o su N-óxido; en la que:

M es O o S; y

- 10 cada uno de W y Z es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alquilamina, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.
- 15

12.- El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

cada uno de W y Z está seleccionado independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamina, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido.

13.- Una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:

- 30 A es arilo, heteroarilo o una ligadura covalente;

- Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN, -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R²), -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶, -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR²), -N(R¹C(O)NR²R⁶), -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶), -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
- X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-, -N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-, -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-, -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;
- Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo o carbociclilo sustituido;
- cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo,

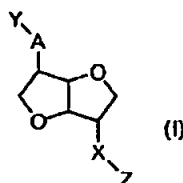
carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

14.- La composición de la reivindicación 13, que comprende una composición ingerible.

15.- La composición de la reivindicación 13, que comprende un
5 alimento o una bebida.

16.- Un método para modular un sabor condimentado de una composición, que comprende combinar la composición con al menos un compuesto de la fórmula (I):

10



o su sal, su solvato, su N-óxido, su éster y/o su profármaco; en la que:

A es arilo, heteroarilo o una ligadura covalente;

15 Y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, acilo, halo, -CN,
20 -NO₂, -OR¹, -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -OC(O)R¹, -N(R¹C(O)R²), -NR¹R², -C(O)NR¹R², -C(O)OR¹, -S(O)₂NR¹R², -COR¹, -N(R¹)-C(=N-OR²)R⁶, -N(R¹C(S)NR²R⁶), -C(=N-OR¹)R², -C(=NR¹)-NR²R⁶, -N(R¹)C(=NR²)NR⁶R⁷, -N(R¹)C(S)R², -N(R¹-C(O)-C(O)R², -C(S)-NR¹R², -N(R¹)C(=NR²)OR⁶, -C(=NR¹)O-NR²R⁶,
25 -N(R¹)N(R²)C(O)OR⁶, -N(R¹C(O)OR², -N(R¹C(O)NR²R⁶, -N(R¹-C(O)-C(O)-NR²R⁶, -C(O)-C(O)-NR¹R², -P(O)(OR¹)(OR²), o -P(O)R¹R²;
X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R³R⁴)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR³)-, -C(O)O-, -N(R³)-, -OC(O)-, -N(R³)C(O)-, -C(O)N(R³)-, -N(R³)-C(=N-OR⁴)-, -C(=N-OR³)-, -C(=NR³)-NR⁴-, -N(R³)C(S)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(O)N(R⁴)-R⁵, -N(R³)C(=NR⁴)-, -N(R³)C(S)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-, -C(S)-N(R³)-, -N(R³)S(O)₂-, -S(O)₂-N(R³)-,

30

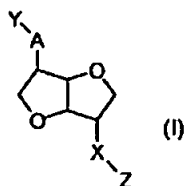
-N(R³)C(=NR⁴)O-, -C(=NR⁴)O-N(R³)-, -N(R³)-C(=NR⁴)-N(R⁵)-,
 -N(R³)N(R⁴)C(O)O-, -N(R³)C(O)O-, -N(R³)C(O)N(R⁴)-, -N(R³)-C(O)-C(O)-NR⁴-,
 -C(O)-C(O)-NR⁴-, -P(O)(OR³)-, o -P(O)R³-;

- Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo
 5 sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo,
 heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilalquilo,
 heteroarilalquilo sustituido, heterocicliclilo, heterocicliclilo sustituido,
 carbociclilo o carbociclilo sustituido; y
- 10 cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno,
 alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo
 sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,
 arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, heteroarilo,
 heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclilo,
 15 carbociclilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

RESUMEN

La presente invención provee derivados de isosorbide que tienen la fórmula mostrada a continuación:

5



10 y ciertos subgéneros o especies de los mismos, como agentes modificadores de sabor o gusto, en particular modificadores del gusto condimentado ("umami"), agentes impartidores de sabor condimentado e intensificadores de sabor condimentado en alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles.

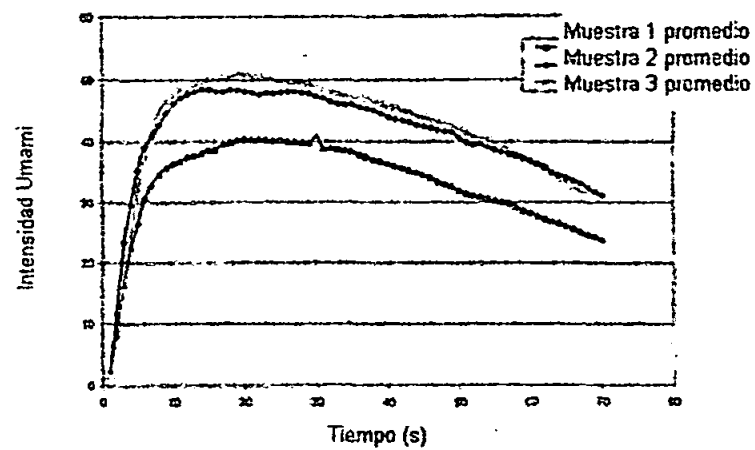


FIGURA 1

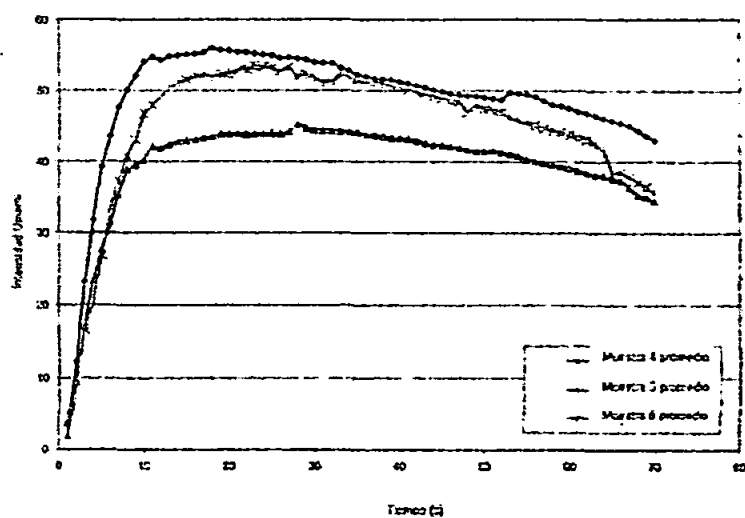


FIGURA 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **SENOMYX, INC.**(72) Inventor(es) **TACHDJIAN, Catherine; KARANEWSKY, Donald S.; ADAMSKI-WERNER, Sara L.;
YAMAMOTO, Jeffrey M.; SERVANT, Guy**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/033,140		03/03/2008		US
		61/139,421		19/12/2008		US

(85) Fecha inicio fase nacional: **03/10/2010**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **03-03-09**No. de solicitud **PCT/US09/035837**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **11 - 09 - 09** Fecha (dd/mm/aa)N° publicación: **WO 2009/111447 A2**(54) Título: **DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO MODIFICADORES DE SABOR,
CONDIMENTADORES E INTENSIFICADORES DE SABOR**

155

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s): **SENOMYX, INC.**

(72) Inventor(es): **TACHDJIAN, Catherine; KARANEWSKY, Donald S.; ADAMSKI-WERNER, Sara L.; YAMAMOTO, Jeffrey M.; SERVANT, Guy**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/033,140	03/03/2008	US
	61/139,421	19/12/2008	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **03 - 10 - 10**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

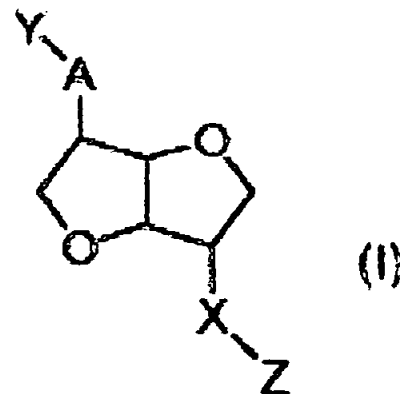
Fecha de presentación de la solicitud: **03-03-09**

No. de solicitud: **PCT/US09/035837**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **11 - 09 - 09**

No. Publicación: **WO 2009/111447 A2**



(54) Título: **DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO MODIFICADORES DE SABOR, CONDIMENTADORES E INTENSIFICADORES DE SABOR**

(57) Resumen: Derivados de isosorbide que tienen la fórmula:

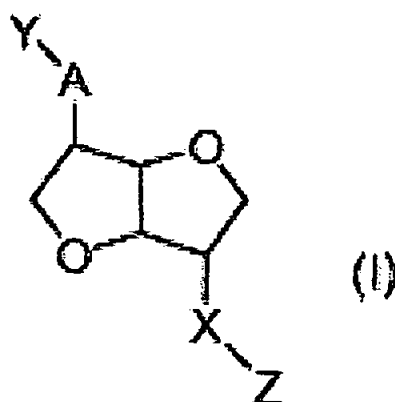
y ciertos subgéneros o especies de los mismos, como agentes modificadores de sabor o gusto, en particular modificadores del gusto condimentado ("umami"), agentes impartidores de sabor condimentado e intensificadores de sabor condimentado en alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles.

CONTINUA AL RESPALDO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) SENOMIX, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/033,140 61/139,421	03/03/2008 19/12/2008	US US
(72) Inventor(es) TACHDJIAN, Catherine; KARANEWSKY, Donald S.; ADAMSKI-WERNER, Sara L.; YAMAMOTO, Jeffrey M.; SERVANT, Guy		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03/10/2010		(87) Publicación: Internacional Fecha: 11 - 09 - 09 N° publicación: WO 2009/111447 A2	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 03-03-09 No. de solicitud PCT/US09/035837			
(54) Título: DERIVADOS DE ISOSORBIDE Y SU USO COMO MODIFICADORES DE SABOR, CONDIMENTADORES E INTENSIFICADORES DE SABOR			

Resumen

Derivados de isosorbide que tienen la fórmula mostrada a continuación:



y ciertos subgéneros o especies de los mismos, como agentes modificadores de sabor o gusto, en particular modificadores del gusto condimentado ("umami"), agentes impartidores de sabor condimentado e intensificadores de sabor condimentado en alimentos, bebidas y otras composiciones comestibles.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176026

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 66,970
FECHA : AGOSTO 13 DE 2010

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Número: RC1/0509-1035833

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108667-00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	662754387	156571325	13/09/2010	17,792,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISEÑO INDUSTRIAL	554,000.00
TOTAL :			\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 68,677
FECHA : AGOSTO 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-065683- -00002-0000

Fecha: 2010-09-02 16:08:56 Dep. 2010 DIR.SIGNOSDIS
Tra. 1 MARCAS Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

Marca: PC1/00091035837

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAZO	FECHA PZO	Gr. PAZO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	662754357	150560841	20/09/2010	10,532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ADO RATR
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SDN: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 20

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 68,678
FECHA : AGOSTO 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-065683- -00002-0000

Fecha: 2010-09-02 16:08:56 Dep. 2010 DIR.SIGNOSDIS
Tra. 1 MARCAS Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

KCT 705097033037

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150560641	20/08/2010	10,938,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		999 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ADE ANTR	78,000.00
		TOTAL :	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SENOMYX INCORPORATED

REFERENCIA	Radicación No.	10 108667
	Solicitud internacional	PCT/US2009/035837
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

14065

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

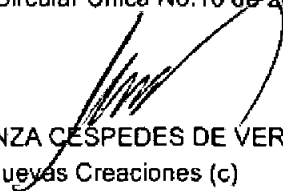
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 108667


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

29 OCT. 2010