

DERIVADOS DE TRIPTÓFANO COMO ENDULZANTES

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º 62/596.667 presentada el 8 de diciembre de 2018, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

1 CAMPO

[0001] En la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) para su uso como endulzantes no calóricos o de bajas calorías, composiciones comestibles que comprenden tales compuestos y métodos para elaborar tales compuestos y composiciones comestibles.

2 ANTECEDENTES

[0002] Se utilizan azúcares naturales, tales como sacarosa, fructosa y glucosa, para proporcionar un sabor agradable a bebidas, alimentos, productos farmacéuticos, productos de higiene oral y productos cosméticos. Sin embargo, tales azúcares son perjudicialmente calóricos. La sacarosa, el endulzante natural más utilizado, proporciona características superiores de dulzor, pero su contenido calórico es una desventaja, particularmente en vista de las crecientes preocupaciones globales al respecto de la salud alimentaria asociadas con el aumento de la ingesta de sacarosa. Los ejemplos de tales preocupaciones de salud alimentaria incluyen obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y caries.

[0003] En vista de tales preocupaciones de salud alimentaria, se hicieron recomendaciones para reducir la cantidad de azúcar en la dieta, lo cual preparó el camino para la introducción de endulzantes no calóricos o de bajas calorías en el mercado. Los endulzantes no calóricos o de bajas calorías han tenido una función creciente en el mantenimiento de un estilo de vida saludable, al ayudar con el control del peso y la salud oral. Sin embargo, estos endulzantes no tienen el mismo sabor que los azúcares calóricos naturales, lo cual molesta a los consumidores. Por ejemplo, los endulzantes no calóricos o de bajas calorías presentan un perfil temporal, una respuesta máxima, un perfil de sabor, una sensación en la boca y/o un comportamiento de adaptación que difieren de los de los azúcares calóricos naturales, tales como la sacarosa. Específicamente, los endulzantes no calóricos o de bajas calorías presentan a menudo un inicio retardado del dulzor, un regusto dulce persistente, un regusto amargo, un sabor metálico, un sabor astringente, un sabor refrescante y/o un sabor similar al del regaliz. Los consumidores a menudo le atribuyen a la sacarina, uno de los endulzantes no calóricos o de bajas calorías más utilizados, un regusto amargo y/o metálico. Se ha informado que otros endulzantes de alta intensidad, tales como la sucralosa y el aspartamo, también tienen problemas de administración de dulzor, tales como el inicio retardado del dulzor y la persistencia de este. Ver Wiet, S. G., et al. (1993). Fat concentration affects sweetness and sensory profiles of sucrose, sucralose, and aspartame. *Journal of Food Science*, 58(3), 599–602.

[0004] Además, muchos endulzantes no calóricos o de bajas calorías se derivan de manera sintética, lo cual puede ser una característica indeseable para los consumidores que buscan una alternativa endulzante natural a la sacarosa. Por lo tanto, sigue siendo alto el deseo y la demanda de los consumidores de endulzantes no calóricos o de bajas calorías naturales que imitan el sabor y la calidad de los endulzantes naturales, tales como la sacarosa.

[0005] Se han investigado derivados del aminoácido triptófano como potenciales endulzantes no calóricos o de bajas calorías. Ver, por ejemplo, US 3.899.592; Hengartner, U. et al., J. Org. Chem. 1979; 44(22):3741-3747; US 4.316.847; Fukuda, J. et al., Appl. Microbiol. 1971; 21(5):841-3; cada uno de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En particular, se ha identificado que el 6-cloro-D-triptófano es 1000 veces más dulce que la sacarosa. Ver Optimising Sweet Taste in Foods, 213 (W.J. Spillane, ed., 2006). Sin embargo, la FDA no ha aceptado ninguno de estos derivados para su uso como aditivos alimenticios en los Estados Unidos.

[0006] Por consiguiente, existe un gran deseo de presentarle a los consumidores nuevos compuestos endulzantes no calóricos o de bajas calorías que tengan mejores características de sabor y administración, así como composiciones que contengan tales compuestos. Además, existe una necesidad de introducir nuevos productos alimenticios y bebidas que incorporen estos compuestos endulzantes no calóricos o de bajas calorías con tales características deseables.

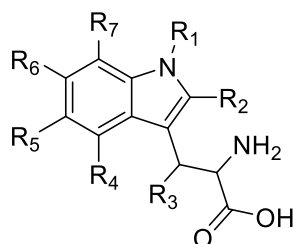
1. SÍNTESIS

[0007] La presente divulgación proporciona compuestos que son útiles como endulzantes, composiciones comestibles que comprenden tales compuestos y métodos para preparar tales composiciones comestibles. La presente divulgación proporciona además un método para proporcionar un sabor dulce a una composición comestible, tal como un producto alimenticio, de consumo o farmacéutico, en un sujeto. La presente divulgación también proporciona un método para modular, particularmente mejorar o potenciar, la activación de un receptor de sabor dulce.

[0008] Otros aspectos de la presente divulgación incluyen composiciones comestibles, tales como composiciones bebibles, concentrados (para su uso, por ejemplo, en composiciones bebibles), productos alimenticios, preparaciones farmacéuticas y endulzantes de mesa que comprenden las composiciones de la presente divulgación; métodos para preparar una composición comestible; métodos para reducir la ingesta calórica; métodos para mejorar la activación de un receptor de sabor dulce y métodos para sintetizar los moduladores de sabor dulce de la presente divulgación.

Se presentan formas de realización particulares de la divulgación en los siguientes párrafos numerados:

1. Una composición comestible que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una forma estereoisomérica o sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, en donde:

R1 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

cada uno de R2-R5 y R7 es independientemente hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, hidroxilo o trifluorometilo; y

R6 es I, hidrógeno, C4-C6 alquilo, C4-C6 alcoxi o hidroxilo.

2. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R1, R2, R3, R5, R6 y R7 es independientemente hidrógeno en cada caso.

3. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R4 es metilo.

4. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

5. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R1, R2, R3, R4, R6 y R7 es independientemente hidrógeno en cada caso.

6. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R5 es metilo.

7. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5-6, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

8. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R1, R3, R4, R5, R6 y R7 es independientemente hidrógeno en cada caso.

9. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R2 es metilo.

10. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 8-9, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.
11. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición comestible comprende una mezcla racémica del al menos un compuesto.
12. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el al menos un compuesto es el isómero D.
13. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el al menos un compuesto es el isómero L.
14. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico se selecciona del grupo que consiste en una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de calcio.
15. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el comestible o como máximo 95 % en peso del compuesto de la Fórmula (I).
16. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la composición comestible comprende como máximo 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 %, la composición comprende al menos 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 %, o al menos 95 % en peso del compuesto de la Fórmula (I).
17. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la composición comestible se encierra en un envase para almacenar y dispensar la composición comestible.
18. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el al menos un compuesto tiene un valor EC₅₀ de como máximo 0,01mM, 0,05mM, 0,1mM, 0,5mM, 1mM, 5mM, 10mM, 20mM, o como máximo 30mM en un ensayo de receptores dulces a base de células, en donde el ensayo a base de células comprende poner en contacto el al menos un compuesto con una célula que expresa TAS1R2+TAS1R3.
19. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el ensayo a base de células comprende además medir la concentración intracelular de Ca²⁺ con un tinte fluorescente sensible a Ca²⁺.
20. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el valor EC₅₀ se calcula al ajustar los datos del ensayo a base de células a la ecuación de Hill.
21. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el al menos un compuesto imparte una característica más similar al azúcar a la

composición comestible en comparación con una composición comestible sin el al menos un compuesto.

22. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la característica similar al azúcar se selecciona del grupo que consiste en respuesta máxima, perfil de sabor, perfil temporal, comportamiento de adaptación, sensación en la boca, comportamiento de función de concentración/respuesta, interacciones entre sabor/gusto dulce y compuestos generadores de sabor, y efectos de la temperatura.

23. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el al menos un compuesto está presente en una solución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad de dulzor máxima equivalente a la de una solución acuosa al 20 % de sacarosa en peso.

24. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde 50mg-100mg del al menos un compuesto en 100 mg de agua equivalen a 1 grado Brix.

25. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la composición comestible proporciona de alrededor de 1 a alrededor de 12 grados Brix cuando se agrega a una bebida no endulzada.

26. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el al menos un compuesto inhibe, reduce o elimina al menos un sabor indeseable.

27. La composición comestible de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el al menos un sabor indeseable se selecciona del grupo que consiste en inicio retardado del dulzor, regusto dulce persistente, sabor metálico, sabor amargo, sabor de sensación refrescante, sabor similar al mentolado o sabor similar al del regaliz.

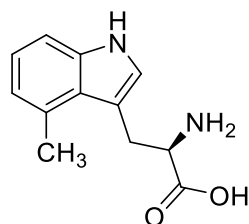
28. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el al menos un compuesto se separa de su entorno natural si deriva de una fuente o producto natural.

29. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el al menos un compuesto se sintetiza.

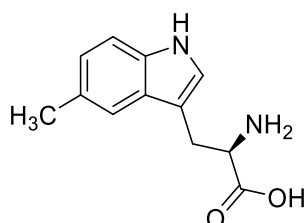
30. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el al menos un compuesto se biosintetiza.

31. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde el al menos un compuesto se aísla y purifica.

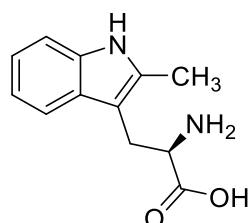
32. Una composición comestible que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



33. Una composición comestible que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



34. Una composición comestible que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



35. La composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde el compuesto tiene solubilidad mejorada en comparación con otros isómeros o mezclas racémicas del compuesto.

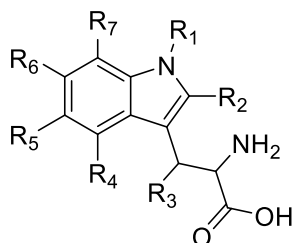
36. Una composición endulzante dietética que comprende la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34.

37. La composición endulzante dietética de acuerdo con la reivindicación 35, que comprende además al menos un aditivo aparte del compuesto de la Fórmula (I).

38. La composición endulzante dietética de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el aditivo se selecciona del grupo que consiste en carbohidratos, polioles, aminoácidos y sus sales correspondientes, poliaminoácidos y sus sales correspondientes, azúcares ácidos y sus sales correspondientes, nucleótidos, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, sales orgánicas que incluyen sales de ácidos orgánicos y sales de bases orgánicas, sales inorgánicas, compuestos amargos, saborizantes e ingredientes saborizantes, compuestos astringentes, proteínas o hidrolizados de proteínas, tensioactivos, emulgentes, agentes espesantes, gomas, antioxidantes, colorantes, flavonoides, alcoholes, polímeros y combinaciones de estos.

39. La composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-38, en donde la composición endulzante es una composición endulzante de mesa.
40. La composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-38, en donde la composición endulzante es una composición endulzante sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías, que contiene opcionalmente cafeína.
41. Un producto consumible que comprende la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40.
42. El producto consumible de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el producto consumible es una bebida o un alimento.
43. El producto consumible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 o 42, en donde el producto consumible es una bebida.
44. El producto consumible de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la bebida se selecciona de una bebida sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías, que contiene opcionalmente cafeína.
45. Una mezcla de bebida que comprende la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40.
46. La mezcla de bebida de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la mezcla es seca.
47. La mezcla de bebida de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la mezcla es un concentrado líquido.
48. Una composición farmacéutica que comprende la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40.
49. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la composición farmacéutica comprende además un ingrediente farmacéutico activo.
50. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración oral, la administración bucal o la administración sublingual.
51. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la composición comestible se aplica como un recubrimiento a la composición farmacéutica.
52. Un método para preparar una composición comestible, que comprende:

- a. proporcionar un portador aceptable desde el punto de vista comestible; y
- b. agregarle al portador aceptable desde el punto de vista comestible al menos un compuesto de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una forma estereoisomérica o sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, en donde:

R1 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

cada uno de R2-R5 y R7 es independientemente hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, hidroxilo o trifluorometilo; y

R6 es I, hidrógeno, C4-C6 alquilo, C4-C6 alcoxi o hidroxilo.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-54, en donde el al menos un compuesto se separa de su entorno natural si deriva de una fuente o producto natural.

57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-56, en donde el al menos un compuesto se sintetiza.

58. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en donde el al menos un compuesto se biosintetiza.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-58, en donde el al menos un compuesto se aísla y purifica.

60. Un método para mejorar el dulzor de un producto consumible, que comprende:

- a. proporcionar un producto consumible;

b. agregarle al producto consumible la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40.

61. Un método para mejorar las características similares al azúcar de un producto consumible, que comprende:

a. proporcionar un producto consumible;

b. agregarle al producto consumible la composición comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición endulzante dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40.

2. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el esquema para sintetizar 5-metil D-triptófano.

La Figura 2 muestra los resultados de actividad celular del Compuesto 5.

La Figura 3 muestra los resultados de actividad celular del Compuesto 8.

3. DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] En la presente se proporcionan ciertos compuestos de la Fórmula (I) y composiciones comestibles que comprenden tales compuestos de la Fórmula (I). Se proporcionan compuestos específicos de la Fórmula (I) en la Sección 3.2. Se proporcionan métodos para sintetizar compuestos de la Fórmula (I) en la Sección 3.3. Se proporcionan composiciones comestibles que comprenden compuestos de la Fórmula (I) en la Sección 3.4. Se proporcionan métodos de uso en la Sección 3.5.

3.1 Definiciones

[0010] Los términos químicos utilizados en la presente se utilizan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, ejemplificado en "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

[0011] Como se usan en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en conexión con dosis, cantidades o porcentajes en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosis, significan una dosis, cantidad o porcentaje en peso que proporciona, según una persona del oficio de nivel medio, un efecto farmacológico equivalente al obtenido de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. En ciertas formas de realización, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro de 30 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % o dentro de 5 % de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

[0012] Como se usa en la presente, cualquier rango numérico mencionado en la presente incluye todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior. Por ejemplo, si se indica que un rango de concentración es de 10ppm a 50ppm, se quiere decir que valores tales como de 20ppm a 40ppm, de 20ppm a 30ppm, o de 10ppm a 15ppm, etc. están expresamente enumerados en esta memoria descriptiva. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente, y todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre, y que incluyen, el valor más bajo y el valor más alto enumerados han de considerarse expresamente indicadas en esta solicitud.

[0013] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “ingrediente farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier fármaco, formulación farmacológica, medicamento, agente profiláctico, agente terapéutico, compuesto u otra sustancia que tenga actividad biológica. Los ingredientes farmacéuticos activos adecuados para las formas de realización proporcionadas en la presente incluyen, entre otros, medicamentos para el tracto gastrointestinal o el sistema digestivo, para el sistema cardiovascular, para el sistema nervioso central, para el dolor o la consciencia, para los trastornos musculoesqueléticos, para los ojos, para los oídos, la nariz y la orofaringe, para el sistema respiratorio, para problemas endocrinos, para el sistema reproductivo o el sistema urinario, para la anticoncepción, para obstetricia y ginecología, para la piel, para infecciones e infestaciones, para inmunología, para trastornos alérgicos, para nutrición, para trastornos neoplásicos, para diagnóstico, para eutanasia, u otras funciones biológicas o trastornos.

[0014] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “alcoxi” significa un grupo o radical –OR, donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, n-, iso- o ter-butoxi, y similares. En ciertas formas de realización, los grupos alcoxi preferidos de la invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono. En otras formas de realización, los grupos alcoxi preferidos de la invención tienen tres o más átomos de carbono, preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono. Un grupo alcoxi puede sustituirse opcionalmente donde lo permitan las valencias disponibles. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos trifluorometoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y alcoxialquilo, tales como metoximetilo, metoxietilo, polioxoetileno, polioxopropileno y grupos similares. A menos que se indiquen específicamente como “no sustituidas”, se entiende que las referencias a porciones químicas en la presente incluyen variantes sustituidas.

[0015] Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo” significa una cadena lineal saturada o cadenas de hidrocarburo ramificadas que tienen, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquilo comprenden grupos “C1 a C6 alquilo” (denominados alternativamente grupos “alquilo inferior”) que incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, ter-pentilo, neo-pentilo, iso-pentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, n-hexilo, ter-hexilo, neo-hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo

y similares. En ciertas formas de realización, los grupos alquilo preferidos de la invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, los grupos alquilo preferidos de la invención tienen tres o más átomos de carbono, preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente donde lo permitan las valencias disponibles. A menos que se indiquen específicamente como “no sustituidas”, se entiende que las referencias a porciones químicas en la presente incluyen variantes sustituidas.

[0016] Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, la expresión “compuesto generador de sabor amargo”, “ligando amargo” o “compuesto amargo” se refiere a un compuesto que activa un receptor de sabor amargo, o que puede ser detectado por este, y/o que confiere la percepción de un sabor amargo en un sujeto. Un compuesto generador de sabor amargo también se refiere a una serie de compuestos que se combinan para activar un receptor de sabor amargo, o para ser detectados por este, y/o para conferir la percepción de un sabor amargo en un sujeto. Un compuesto generador de sabor amargo se refiere además a un compuesto que es modificado enzimáticamente tras la ingesta por parte de un sujeto para activar un receptor de sabor amargo, o para ser detectado por este, y/o para conferir la percepción de un sabor amargo en un sujeto. Como la percepción del sabor amargo puede variar de individuo a individuo, algunos individuos pueden describir un compuesto generador de sabor amargo como un compuesto que confiere un tipo distinto de sabor amargo en comparación con el tipo de sabor amargo percibido por otros individuos para el mismo compuesto. La expresión compuesto generador de sabor amargo también se refiere a un compuesto que confiere un sabor amargo. Las personas del oficio de nivel medio pueden identificar y entender fácilmente qué se pretende decir con compuesto generador de sabor amargo. Los ejemplos no limitativos de compuestos generadores de sabor amargo o sustancias que incluyen alimentos que comprenden un compuesto generador de sabor amargo y que tienen un sabor amargo incluyen café, cacao no endulzado, mermelada, melón amargo, cerveza, bebidas herbales amargas, cáscara de cítrico, hojas verdes de diente de león, escarola, quinina, sales de magnesio, sales de calcio, sales de potasio, KC1, lactato de potasio, acesulfamo K, sacarina, rebaudiósido A, rebaudiósido C, esteviósido, sucralosa, polifenoles de té, coles de bruselas, espárrago, calabaza amarga, pepino salvaje, apio, lúpulo, colirrábano, hoja de rábano, ginseng, calabaza, hojas verdes de col, col rizada, esparteína, cafeína, atropina, nicotina, urea y estricnina. Otros ejemplos de compuestos generadores de sabor amargo incluyen productos farmacéuticos. Los ejemplos no limitativos de productos farmacéuticos como compuestos generadores de sabor amargo incluyen acetaminofeno, ampicilina, azitromicina, clorfeniramina, cimetidina, dextrometorfano, difenhidramina, eritromicina, esomeprazol, guaifenesina, ibuprofeno, penicilina, fenilbutazona, pseudoefedrina, ranitidina, sildenafil, espironolactona y teofilina.

[0017] Como se usan en la presente, y a menos que se indique lo contrario, los términos “combinación” o “combinaciones” se refieren a una mezcla de dos o más compuestos de la invención. Las combinaciones pueden incluir, entre otras, una combinación de uno o más

compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista comestible o biológico, derivados, diastereómeros o enantiómeros de estos.

[0018] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “portador aceptable desde el punto de vista comestible” es una composición y/o medio sólidos o líquidos que se usan para preparar una composición comestible con la cantidad deseada de un compuesto proporcionado en la presente para administrar un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) en forma dispersa/diluida.

[0019] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico” se refiere a cualquier sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico, éster o sal de tal éster, de un compuesto de la presente invención, que, tras la ingesta, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención, o un metabolito, residuo o porción de aquel, caracterizado por la capacidad de reducir la percepción de un sabor amargo atribuido a un compuesto generador de sabor amargo. En ciertas formas de realización, las sales aceptables desde el punto de vista comestible o biológico preferidas de un compuesto de la Fórmula (I) son sales de clorhidrato.

[0020] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “composición” se pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, de indicarse), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0021] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “producto consumible” se refiere a un producto adecuado para uso oral, tal como comer o beber. Por lo tanto, un producto consumible es una composición o un compuesto comestible.

[0022] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “cantidad eficaz” de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9) significa una cantidad suficiente de uno o más compuestos en una composición que es suficiente para proporcionar la regulación deseada de una función biológica deseada, tal como expresión génica, función proteica, o más particularmente la inducción de percepción de sabor dulce en un animal o un ser humano. Como se indicará más adelante, la cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto y de composición a composición, en función de la especie, la edad, la condición general del sujeto, la identidad y formulación específicas de la composición comestible, etc. Por lo tanto, no es posible especificar una “cantidad

eficaz" exacta. Sin embargo, una persona del oficio de nivel medio puede determinar una cantidad eficaz adecuada solo con experimentación de rutina.

[0023] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "EC50" (es decir, la concentración eficaz máxima media) se refiere a la concentración molar de un modulador que produce 50 % de la máxima respuesta eficaz posible de ese modulador.

[0024] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente pura" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene al menos un centro quiral.

[0025] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia inactiva utilizada como un vehículo para un ingrediente farmacéutico activo, tal como cualquier material para facilitar la manipulación, la estabilidad, la dispersabilidad, la humectabilidad y/o la cinética de liberación de un ingrediente farmacéutico activo.

[0026] Como se usan en la presente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. Puede haber uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

[0027] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrógeno" significa -H.

[0028] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "hidroxi" significa -OH.

[0029] Como se usan en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "de bajas calorías" o "con una cantidad baja de calorías" se refieren a una composición endulzante dietética que tiene 75 % o menos de las calorías que estarían asociadas con una composición endulzante con contenido calórico completo.

[0030] Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "con una cantidad media de calorías" se refiere a una composición endulzante dietética que tiene una reducción de 50 % al respecto de las calorías que estarían asociadas con una composición endulzante con contenido calórico completo.

[0031] Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término "mezcla" se refiere a un producto que mezcla por lo general un consumidor con un líquido o diluyente acuoso (es decir, agua, leche u otro medio acuoso) para proporcionar una bebida o alimento listo para servir. La mezcla puede ser en forma de polvo, de mezcla seca, de concentrado, cristalina, secada por pulverización o de emulsión. En algunas formas de realización, la mezcla es relativamente soluble en agua, particularmente agua caliente.

[0032] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "modulador" se refiere a un compuesto o sustancia que modifica la estructura, la

conformación, las propiedades bioquímicas o biofísicas o la funcionalidad de un receptor de sabor dulce, ya sea positiva o negativamente. El modulador puede ser un agonista (potenciador o activador) o antagonista (inhibidor o bloqueador) de receptor de sabor dulce, incluso agonistas o antagonistas parciales, agonistas o antagonistas selectivos y agonistas inversos, y puede ser un modulador alostérico. Una sustancia o compuesto es un modulador incluso si su actividad moduladora cambia en condiciones o concentraciones diferentes o con respecto a diferentes formas de receptores de sabor dulce, por ejemplo, forma natural en comparación con forma mutante, y diferentes variantes alélicas naturales de un receptor de sabor dulce (por ejemplo, debido a polimorfismo). Como se usa en la presente, un modulador puede afectar la actividad de un receptor de sabor dulce, la respuesta de un receptor de sabor dulce a otro compuesto regulador o la selectividad de un receptor de sabor dulce. Un modulador también puede cambiar la capacidad de otro modulador de afectar la función de un receptor de sabor dulce. Un modulador puede actuar sobre todos los receptores de sabor dulce o sobre un subconjunto específico de estos. Los moduladores incluyen, entre otros, potenciadores, activadores, inhibidores, agonistas, antagonistas y bloqueadores.

[0033] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “endulzante de alta potencia natural” se refiere a cualquier endulzante encontrado en la naturaleza que puede estar en forma cruda, extraída o purificada o en cualquier otra forma, ya sea de manera individual o en combinación entre sí, y que tiene de forma característica una potencia de dulzor mayor que la de la sacarosa, fructosa o glucosa, pero con menos calorías. Los ejemplos no limitativos de endulzantes de alta potencia naturales que son adecuados para las formas de realización proporcionadas en la presente incluyen rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C (dulcósido B), rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, rebaudiósido M, rebaudiósido N, rebaudiósido X, dulcósido A, rubusósido, estevia, esteviósido, mogrósido IV, mogrósido V, endulzante Luo Han Guo, siamenósido, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina, ácido glicirrízico y sus sales, taumatina, monelina, mabinlina, brazeína, hernandulcina, filodulcina, glicifilina, floridizina, trilobtaína, baiyunósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mucuroziósido, flomisósido I, periandrina I, abrusósido A y ciclocariósido I. Los endulzantes de alta potencia naturales también incluyen endulzantes de alta potencia naturales modificados.

[0034] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido no tóxico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, lo que incluye una base y ácido inorgánico y una base y ácido orgánico. Las sales de adición básica aceptables desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) que son adecuadas incluyen, entre otras, sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales

orgánicas elaboradas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, entre otros, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. En la técnica se conocen otros; ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.a ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0035] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "forma estereoisomérica" se refiere a un estereoisómero de un compuesto de la Fórmula (I) que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de alrededor de 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Un compuesto de la Fórmula (I) puede tener centros quirales y puede producirse como racematos, diastereómeros o enantiómeros individuales, y mezclas de estos. La totalidad de tales formas isoméricas está incluida dentro de las formas de realización divulgadas en la presente, incluso las mezclas de aquellas. El uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas, está abarcado por las formas de realización divulgadas en la presente. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular de la Fórmula (I) pueden usarse en métodos y composiciones divulgadas en la presente. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente mediante técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Ver, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. I., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[0036] Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el término “sujeto” se refiere a un mamífero. En formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano. En algunas formas de realización, un sujeto es un animal doméstico o de laboratorio, que incluye, entre otros, mascotas, tales como perros, gatos, cerdos, conejos, ratas, ratones, jerbos, hámsteres, cobayos y hurones. En algunas formas de realización, un sujeto es un animal de ganado. Los ejemplos no limitativos de animales de ganado incluyen: alpacas, búfalos, camellos, vacas, ciervos, cerdos, caballos, llamas, mulas, burros, ovejas, cabras, conejos, renos y yaks. En una forma de realización, el sujeto es un paciente.

[0037] Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, un compuesto que es “sustancialmente puro” está sustancialmente libre de otros compuestos (es decir, impurezas). En ciertas formas de realización, un compuesto que es sustancialmente puro contiene menos de alrededor de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % de uno o más de otros compuestos en función del peso. Se puede lograr la detección de otros compuestos mediante cualquier método evidente para una persona del oficio de nivel medio, incluso, entre otros, métodos de análisis químico, tales como, por ejemplo, análisis de espectrometría de masas, análisis espectroscópico, análisis térmico, análisis de combustión elemental y/o análisis cromatográfico.

[0038] Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el término “sustituido” significa un grupo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientes, ejemplos de los cuales incluyen, entre otros, halo, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, oxo, alcanóilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanoiloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, -S(O)₂OH, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino monosustituido y disustituido en donde los dos sustituyentes en el grupo amino se seleccionan de alquilo, arilo, aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, oxígeno, sulfonamido (por ejemplo, -SO₂NH₂), sulfonamido sustituido, nitro, carboxi, carbamilo (por ejemplo, -CONH₂), carbamilo sustituido (por ejemplo, -CONH alquilo, -CONH arilo, -CONH aralquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo), alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclo, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

[0039] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “azúcar” se refiere a un carbohidrato simple, tal como un monosacárido o un disacárido que administra una sensación de sabor primaria de dulzor. Los ejemplos no limitativos de azúcar incluyen glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa y maltosa. En una forma de realización preferida, el azúcar es sacarosa.

[0040] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, las frases “característica similar al azúcar”, “sabor similar al del azúcar”, “dulzor similar al del azúcar”, “azucarado” y “similar al azúcar” son sinónimos. Las características similares al azúcar incluyen cualquier característica similar a la de la sacarosa e incluyen, entre otras, respuesta máxima, perfil de sabor, perfil temporal, comportamiento de adaptación, sensación en la boca, comportamiento de función de concentración/respuesta, interacciones entre sabor/gusto dulce y compuestos generadores de sabor, y efectos de la temperatura. Estas características son dimensiones en las que el sabor de la sacarosa es diferente a los sabores de endulzantes de alta potencia naturales y sintéticos. Si una característica es o no más similar al azúcar lo determina un degustador experto o se determina mediante evaluaciones por parte de un panel de degustación capacitado del azúcar y las composiciones que comprenden al menos un endulzante de alta potencia natural y/o sintético, tanto con una composición que mejora el sabor dulce como sin esta. Tales evaluaciones cuantifican las similitudes de las características de las composiciones que comprenden al menos un endulzante de alta potencia natural y/o sintético, tanto con una composición que mejora el sabor dulce como sin esta, con aquellas que comprenden azúcar. En la técnica se conocen procedimientos adecuados para determinar si una composición tiene un sabor más similar al del azúcar.

[0041] Como se usa en la presente, y a menos que se modifique de otra manera, el término “suspensión” se refiere a un sistema en el que partículas muy pequeñas (por ejemplo, sólidas, semisólidas o líquidas) están dispersas de manera más o menos uniforme en un medio líquido o gaseoso diferente.

[0042] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “sabor dulce” se refiere al sabor generado por, por ejemplo, azúcares. Los ejemplos no limitativos de composiciones que generan un sabor dulce incluyen glucosa, sacarosa, fructosa, sacarina, ciclamato, aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa, alitamo y neotamo. La cantidad de sabor dulce o el dulzor de una composición puede determinarse mediante, por ejemplo, pruebas de sabor.

[0043] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “endulzante de alta potencia sintético” se refiere a cualquier composición que no se encuentre naturalmente y que tenga de forma característica una potencia de dulzor mayor que la sacarosa, la fructosa o la glucosa, pero con menos calorías o ninguna en absoluto. Los ejemplos no limitativos de endulzantes de alta potencia sintéticos que son adecuados para las formas de realización de esta divulgación incluyen sucralosa, acesulfamo de potasio, aspartamo, alitamo, sacarina, neohesperidina dihidrochalcona, ciclamato, neotamo, advantamo, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, sales de estos y similares. Los endulzantes de alta potencia sintéticos también incluyen endulzantes de alta potencia sintéticos modificados.

[0044] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, se entiende que el término “intensidad de dulzor” significa cualquier dulzor perceptible. Por ejemplo, una composición comestible que comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente puede ser ligeramente más dulce que una composición comestible sin el al menos un compuesto. En al menos una forma de realización, una composición comestible proporcionada en la presente es perceptiblemente más dulce que una composición comestible sin el al menos un compuesto.

[0045] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “trifluorometilo” significa –CF₃.

[0046] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “sabor indeseable” incluye cualquier propiedad de sabor no impartida por azúcares, por ejemplo, glucosa, sacarosa, fructosa o sacáridos similares. Los ejemplos no limitativos de sabores indeseables incluyen inicio retardado del dulzor, regusto dulce persistente, sabor metálico, sabor amargo, sabor de sensación refrescante o sabor similar al mentolado, sabor similar al del regaliz y/o similares.

[0047] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “sin calorías” se refiere a una composición endulzante dietética que tiene una reducción de 100 % o casi 100 % al respecto de las calorías que estarían asociadas con una composición endulzante con contenido calórico completo.

[0048] Debe observarse que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un compuesto de alquilo” incluye mezclas de compuestos de alquilo.

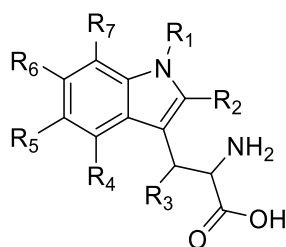
[0049] Debe observarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe asignar más importancia a la estructura representada. A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas sólidas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible (por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, o isómeros geométricos (es decir, E, Z)) y una mezcla de isómeros, tal como mezclas racémicas o no racémicas. Los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, se pretende que las fórmulas ilustradas en la presente también incluyan compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente que tienen las presentes fórmulas a excepción del reemplazo de un hidrógeno con un deuterio o tritio, o el reemplazo de un

carbono con un carbono ^{13}C o ^{14}C -enriquecido, están dentro del alcance de esta invención.

[0050] Un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) también puede existir como solvatos e hidratos. Por lo tanto, estos compuestos pueden cristalizar con, por ejemplo, aguas de hidratación, o una, una serie de, o cualquier fracción de moléculas del solvente de licor madre. Dentro del alcance de esta invención se incluyen los solvatos e hidratos de tales compuestos.

3.2 Compuestos

[0051] En la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una forma estereoisomérica o sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, en donde:

R₁ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

cada uno de R₂-R₅ y R₇ es independientemente hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, hidroxilo o trifluorometilo; y

R₆ es I, hidrógeno, C4-C6 alquilo, C4-C6 alcoxi o hidroxilo.

[0052] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde cada uno de R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₇ es independientemente hidrógeno en cada caso.

[0053] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde R₄ es metilo.

[0054] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[0055] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde cada uno de R1, R2, R3, R4, R6 y R7 es independientemente hidrógeno en cada caso.

[0056] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde R5 es metilo.

[0057] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

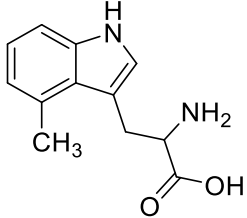
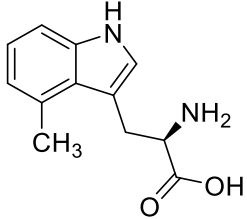
[0058] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde cada uno de R1, R3, R4, R5, R6 y R7 es independientemente hidrógeno en cada caso.

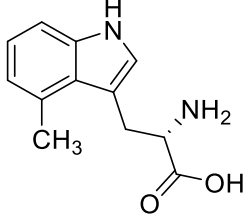
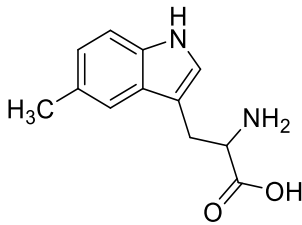
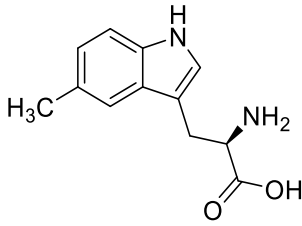
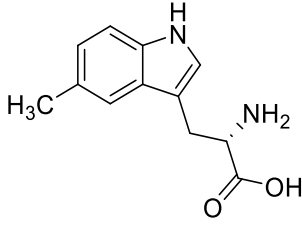
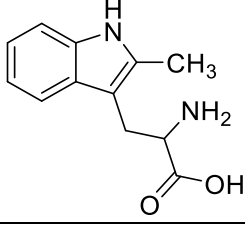
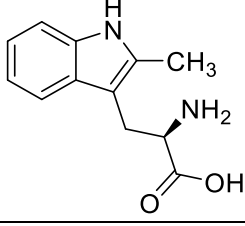
[0059] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde R2 es metilo.

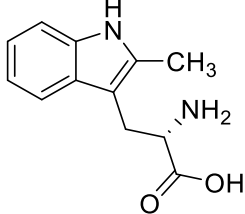
[0060] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde el al menos un compuesto es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[0061] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente son aquellos en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1 o una forma estereoisomérica o sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de estos.

[0062] Tabla 1. Compuestos de la Fórmula (I)

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre químico*
1		Ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico
2		Ácido (R)-2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre químico*
3		Ácido (S)-2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico
4		Ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico
5		Ácido (R)-2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico
6		Ácido (S)-2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico
7		Ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico
8		Ácido (R)-2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre químico*
9		Ácido (S)-2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico

* Nombres químicos automáticamente generados con ChemDraw Professional, versión 15.1.

[0063] A los fines de esta divulgación, la Tabla 1 sirve para definir que una estructura particular está asociada con un nombre particular. Siempre que se indique un nombre particular en esta divulgación o las reivindicaciones, la estructura química asociada con ese nombre particular será la estructura identificada en la Tabla 1.

[0064] En una forma de realización particular, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 1");

ácido (R)-2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 2");

ácido (S)-2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 3");

ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 4");

ácido (R)-2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 5");

ácido (S)-2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 6");

ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 7");

ácido (R)-2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 8"); y

ácido (S)-2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico ("Compuesto 9");

o una forma estereoisomérica o sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de estos.

[0065] En ciertas formas de realización, se aísla un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9). En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente se separa de su entorno natural si deriva de una fuente o producto natural.

[0066] En ciertas formas de realización, se sintetiza un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el

Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[0067] En ciertas formas de realización, se biosintetiza un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[0068] En una forma de realización particular, se aísla un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), y este es sustancialmente puro. En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente tiene una pureza de no menos de alrededor de 95 %, no menos de alrededor de 96 %, no menos de alrededor de 97 %, no menos de alrededor de 98 %, no menos de alrededor de 98,5 %, no menos de alrededor de 99 %, no menos de alrededor de 99,5 % o no menos de alrededor de 99,8 %.

[0069] En una forma de realización particular, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 4 o el Compuesto 7) es aquel en donde el compuesto proporcionado en la presente es racémico. En una forma de realización particular, el compuesto proporcionado en la presente es el isómero I. En una forma de realización más particular, el compuesto proporcionado en la presente es el isómero D.

[0070] En ciertas formas de realización, el isómero D de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un isómero D de un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 2, el Compuesto 5 o el Compuesto 8) es aquel en donde el compuesto presenta una solubilidad acuosa mejorada en comparación con otros isómeros del compuesto.

[0071] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) modula un receptor de sabor dulce en un sujeto. En ciertas formas de realización, la actividad del compuesto proporcionado en la presente para modular un receptor de sabor dulce en un sujeto puede evaluarse con un ensayo in vitro que utiliza células y líneas celulares que expresan, o que se han diseñado por ingeniería genética para expresar, uno o más receptores de sabor dulce (para encontrar ensayos de ejemplo que pueden usarse, ver, por ejemplo, WO/2014/176336 y WO/2013/059836, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). En una forma de realización particular, el receptor de sabor dulce es TAS1R2 o TAS1R3 o tanto TAS1R2 como TAS1R3. En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente tiene un valor EC₅₀ de como máximo 0,01mM, 0,05mM, 0,1mM, 0,5mM, 1mM, 5mM, 10mM, 20mM, o como máximo 30mM en un ensayo de receptores dulces a base de células, en donde el ensayo a base de células comprende poner en contacto el al menos

un compuesto con una célula que expresa TAS1R2+TAS1R3. En una forma de realización, el ensayo a base de células comprende además medir la concentración intracelular de Ca^{2+} con un tinte fluorescente sensible a Ca^{2+} . En otra forma de realización, el valor EC50 se calcula al ajustar los datos del ensayo a base de células a la ecuación de Hill: $Y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{A((\text{LogEC50} - X) * \text{pendiente de Hill})})$, en donde X= logaritmo de dosis o concentración, Y = respuesta (aumenta a medida que aumenta X), Parte superior = señal máxima y Parte inferior = señal mínima.

[0072] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) puede estar presente en una solución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad de dulzor máxima equivalente a 20 %.

[0073] En ciertas formas de realización, 50 mg-100 mg de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en 100 mg de agua equivalen a 1 grado Brix.

[0074] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) proporciona de alrededor de 1 a alrededor de 12 grados Brix cuando se agrega a una bebida no endulzada o endulzada.

[0075] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) imparte una característica más similar al azúcar a una composición comestible en comparación con una composición comestible sin el compuesto. En una forma de realización particular, de alrededor de 300ppm a alrededor de 4000ppm del compuesto proporcionado en la presente son suficientes para impartir un grado deseable de una característica similar al azúcar a una composición comestible. En una forma de realización particular, de alrededor de 150ppm a alrededor de 300ppm, de alrededor de 300ppm a alrededor de 4000ppm del compuesto proporcionado en la presente son suficientes para impartir un grado deseable de característica similar al azúcar a una composición comestible. En ciertas formas de realización, la característica similar al azúcar se selecciona del grupo que consiste en respuesta máxima, perfil de sabor, perfil temporal, comportamiento de adaptación, sensación en la boca, comportamiento de función de concentración/respuesta, interacciones entre sabor/gusto dulce y compuestos generadores de sabor, y efectos de la temperatura.

[0076] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3,

el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) inhibe, reduce o elimina al menos un sabor indeseable asociado con los endulzantes. En una forma de realización particular, de alrededor de 150ppm a alrededor de 4000ppm del compuesto proporcionado en la presente son suficientes para inhibir, reducir o eliminar al menos un sabor indeseable asociado con los endulzantes. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son suficientes para inhibir, reducir o eliminar al menos un sabor deseable asociado con los endulzantes cuando los compuestos están presentes a razón de alrededor de 150ppm a alrededor de 200ppm, de alrededor de 200ppm a alrededor de 300ppm a alrededor de 400ppm; de alrededor de 400ppm a alrededor de 500ppm; de alrededor de 500ppm a alrededor de 600ppm; de alrededor de 600ppm a alrededor de 700ppm; de alrededor de 700ppm a alrededor de 800ppm; de alrededor de 800ppm a alrededor de 900ppm; de alrededor de 900ppm a alrededor de 1000ppm; de alrededor de 1000ppm a alrededor de 1100ppm; de alrededor de 1100ppm a alrededor de 1200ppm; de alrededor de 1200ppm a alrededor de 1300ppm; de alrededor de 1300ppm a alrededor de 1400ppm; de alrededor de 1400ppm a alrededor de 1500ppm; de alrededor de 1500ppm a alrededor de 1600ppm; de alrededor de 1600ppm a alrededor de 1700ppm; de alrededor de 1700ppm a alrededor de 1800ppm; de alrededor de 1800ppm a alrededor de 1900ppm; de alrededor de 1900ppm a alrededor de 2000ppm; de alrededor de 2000ppm a alrededor de 2100ppm; de alrededor de 2100ppm a alrededor de 2200ppm; de alrededor de 2200ppm a alrededor de 2300ppm; de alrededor de 2300ppm a alrededor de 2400ppm; de alrededor de 2400ppm a alrededor de 2500ppm; de alrededor de 2500ppm a alrededor de 2600ppm; de alrededor de 2600ppm a alrededor de 2700ppm; de alrededor de 2700ppm a alrededor de 2800ppm; de alrededor de 2800ppm a alrededor de 2900ppm; de alrededor de 2900ppm a alrededor de 3000ppm; de alrededor de 3000ppm a alrededor de 3100ppm; de alrededor de 3100ppm a alrededor de 3200ppm; de alrededor de 3200ppm a alrededor de 3300ppm; de alrededor de 3300ppm a alrededor de 3400ppm; de alrededor de 3400ppm a alrededor de 3500ppm; de alrededor de 3500ppm a alrededor de 3600ppm; de alrededor de 3600ppm a alrededor de 3700ppm; de alrededor de 3700ppm a alrededor de 3800ppm; de alrededor de 3800ppm a alrededor de 3900 o de alrededor de 3900 a alrededor de 4000ppm o cantidades entre aquellas mencionadas. En una forma de realización particular, el al menos un sabor indeseable se selecciona del grupo que consiste en inicio retardado del dulzor, regusto dulce persistente, sabor metálico, sabor amargo, sabor de sensación refrescante, sabor similar al mentolado o sabor similar al del regaliz.

[0077] Una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) incluye sales derivadas preferentemente de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales incluyen, entre otras, aquellas derivadas de bases adecuadas, incluso sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y $N^+(C1-4 \text{ alquilo})_4$. En una forma de realización particular, la sal aceptable desde el punto

de vista comestible o biológico del compuesto proporcionado en la presente es una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de calcio. En una forma de realización más particular, la sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico del compuesto proporcionado en la presente es una sal de sodio.

[0078] En ciertas formas de realización, la sal de sodio de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) es capaz de desintegrarse o disolverse 300 - 400 veces más rápido que la base libre del compuesto.

3.3 Métodos de elaboración

Un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) puede sintetizarse con métodos convencionales conocidos por las personas del oficio de nivel medio y materiales disponibles en el comercio. Por ejemplo, los compuestos particulares proporcionados en la presente pueden prepararse como se indica en la Figura 1. Debe observarse que una persona del oficio de nivel medio puede modificar los procedimientos establecidos en los ejemplos y esquemas ilustrativos para llegar al producto deseado. Se preparó D-5-metil triptófano como se mostró en la Figura 1, e incluye la adición nucleofílica de acetamidomalonato de dietilo a acroleína mediante metóxido de sodio, seguida de la adición de fenilhidrazina para formar la fenilhidrazona de malonato, y de la ciclización de fenilhidrazona con ácido sulfúrico acuoso se obtuvo acetil D-5-metil triptófano racémico. La hidrólisis enzimática de acetil 5-metil triptófano racémico con α -quimotripsina produjo isómero D no hidrolizado, que se extrajo con solventes orgánicos y luego se hidrolizó con HCl acuoso para obtener el D-5-metil triptófano deseado (Synthesis, resolution and characterization of ring substituted phenylalanines and tryptophans de John Porter, John Dykert y Jean Rivier, Int. J. Peptide Protein Res. 1987, 30, 13-21).

[0079] Composiciones comestibles

[0080] En ciertas formas de realización, se proporciona en la presente una composición comestible que comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un

compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[0081] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es una composición endulzante dietética, un producto consumible, una mezcla de bebida o alimento o una composición farmacéutica.

[0082] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende como máximo 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o como máximo 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[0083] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende al menos 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o al menos 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[0084] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente se encierra en un envase para almacenar y dispensar la composición comestible. Las composiciones comestibles se realizan y envasan en numerosas formas diferentes y se pretende que las composiciones comestibles proporcionadas en la presente puedan estar en cualquier forma conocida en la técnica. De acuerdo con formas de realización particulares, los ejemplos no limitativos de composiciones comestibles incluyen forma de polvo, forma granular, paquetes, comprimidos, sachets, pélets, cubos, sólidos y líquidos.

(a) Composiciones endulzantes dietéticas

[0085] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es una composición endulzante dietética. En ciertas formas de realización, la composición endulzante dietética proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[0086] En ciertas formas de realización, la composición endulzante dietética proporcionada en la presente comprende de alrededor de 0,03 a alrededor de 0,4 % de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en peso de la composición total.

[0087] En ciertas formas de realización, la composición endulzante dietética proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y al menos un aditivo. En ciertas formas de realización, la combinación del al menos un compuesto proporcionado en la presente y el al menos un aditivo mejora las características similares al azúcar, incluso el perfil temporal y/o el perfil de sabor de la composición, tal como el sabor osmótico, de la composición endulzante dietética. En ciertas formas de realización, la combinación del al menos un compuesto proporcionado en la presente y el al menos un aditivo da como resultado una cantidad total del al menos un aditivo que es menor a la requerida para alcanzar el mismo nivel de dulzor asociado con el aditivo individual. Una persona del oficio de nivel medio, con las enseñanzas de la presente invención, puede llegar a todas las combinaciones posibles del al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y el al menos un aditivo.

[0088] En una forma de realización particular, el aditivo se selecciona del grupo que consiste en carbohidratos, polioles, aminoácidos y sus sales correspondientes, poliaminoácidos y sus sales correspondientes, azúcares ácidos y sus sales correspondientes, nucleótidos, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, sales orgánicas que incluyen sales de ácidos orgánicos y sales de bases orgánicas, sales inorgánicas, compuestos amargos, saborizantes e ingredientes saborizantes, compuestos astringentes, proteínas o hidrolizados de proteínas, tensioactivos, emulgentes, agentes espesantes, gomas, antioxidantes, colorantes, flavonoides, alcoholes, polímeros y combinaciones de estos.

[0089] Los aditivos de carbohidrato adecuados incluyen, entre otros, aditivos de carbohidrato con un peso molecular que varía de alrededor de 50 a alrededor de 500. Los ejemplos no limitativos de aditivos de carbohidrato con un peso molecular que varía de alrededor de 50 a alrededor de 500 incluyen sacarosa, fructosa, glucosa, maltosa, lactosa, manosa, galactosa, ribosa, ramnosa, trehalosa y tagatosa.

[0090] Los aditivos de poliol adecuados incluyen, entre otros, aditivos de poliol con un peso molecular que varía de alrededor de 76 a alrededor de 500. Los ejemplos no limitativos de aditivos de poliol con un peso molecular que varía de alrededor de 76 a alrededor de 500 incluyen eritritol, glicerol y propilenglicol. En otras formas de realización, otros aditivos de poliol adecuados incluyen alcoholes de azúcar.

[0091] Los aditivos de aminoácido adecuados para su uso en las formas de realización de esta divulgación incluyen, entre otros, ácido aspártico, arginina, glicina, ácido glutámico, prolina, treonina, teanina, cisteína, cistina, alanina, valina, tirosina, leucina, isoleucina, asparagina, serina, lisina, histidina, ornitina, metionina, carnitina, ácido aminobutírico (isómeros α , β o γ), glutamina, hidroxiprolina, taurina, norvalina, sarcosina y sus formas de sal, tales como sales de sodio o potasio o sales de ácido. Los aditivos de aminoácido que mejoran el sabor salado también pueden estar en la configuración D o L y en la monoforma, diforma o triforma de los mismos aminoácidos o de diferentes. Además, los aminoácidos pueden ser isómeros α , β , γ , δ y ϵ , de ser adecuado. Las combinaciones de los aminoácidos anteriores y sus sales correspondientes (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de estos, o sales de ácido) también son aditivos adecuados en algunas formas de realización. Los aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. Los aminoácidos también pueden modificarse. Aminoácidos modificados se refiere a cualquier aminoácido en donde al menos un átomo se ha agregado, eliminado, sustituido o combinaciones de estos (por ejemplo, N-alquil aminoácido, N-acil aminoácido o N-metil aminoácido). Los ejemplos no limitativos de aminoácidos modificados incluyen derivados de aminoácidos, tales como trimetil glicina, N-metil-glicina y N-metil-alanina. Como se usa en la presente, aminoácidos abarca tanto aminoácidos modificados como aminoácidos no modificados. Como se usa en la presente, aminoácidos abarca tanto péptidos como polipéptidos (por ejemplo, dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos y pentapéptidos), tales como glutatión y L-alanil-L-glutamina. Los aditivos de poliaminoácido adecuados incluyen ácido poli-L-aspártico, poli-L-lisina (por ejemplo, poli-L- α -lisina o poli-L- ϵ -lisina), poli-L-ornitina (por ejemplo, poli-L- α -ornitina o poli-L- ϵ -ornitina), poli-L-arginina, otras formas poliméricas de aminoácidos, y formas de sal de estos (por ejemplo, sales de calcio, potasio, sodio o magnesio, tales como sal monosódica de ácido L-glutámico). Los aditivos de poliaminoácido también pueden estar en la configuración D o L. Además, los poliaminoácidos pueden ser isómeros α , β , γ , δ y ϵ , de ser adecuado. Las combinaciones de los poliaminoácidos anteriores y sus sales correspondientes (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de estos o sales de ácido) también son aditivos adecuados en algunas formas de realización. Los poliaminoácidos descritos en la presente también pueden comprender copolímeros de diferentes aminoácidos. Los poliaminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. Los poliaminoácidos también pueden modificarse, de modo que al menos un átomo se ha agregado, eliminado, sustituido o combinaciones de estos (por ejemplo, N-alquil poliaminoácido o N-acil poliaminoácido). Como se usa en la presente, poliaminoácidos abarca tanto poliaminoácidos modificados como poliaminoácidos no modificados. Por ejemplo, los poliaminoácidos modificados incluyen, entre otros, poliaminoácidos de diversos pesos moleculares (MW), tales como poli-L- α -lisina con un MW de 1.500, MW de 6.000, MW de 25.200, MW de 63.000, MW de 83.000 o MW de 300.000. En algunas formas de realización, el aditivo de aminoácido es glicina, alanina, taurina, serina o prolina. En tales formas de realización, el aditivo de aminoácido está presente en una concentración de

alrededor de 10 ppm a alrededor de 25.000 ppm o de alrededor de 100 ppm a alrededor de 1000 ppm.

[0092] Los aditivos de sal de ácido inorgánico adecuados incluyen, entre otros, aditivos de sal de ácido inorgánico con un peso molecular de alrededor de 58 a alrededor de 120. Los ejemplos no limitativos de aditivos de sal de ácido inorgánico con un peso molecular de alrededor de 58 a alrededor de 120 incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, fosfato de magnesio, $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 , NaH_2PO_4 , $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$ y combinaciones de estos.

[0093] Los compuestos amargos adecuados incluyen, entre otros, cafeína, quinina, urea, cuasia, ácido tánico, aceite de naranja amarga, naringina y sales de estos.

[0094] Los aditivos de proteína o hidrolizado de proteína adecuados incluyen, entre otros, aditivos de proteína o hidrolizado de proteína con un peso molecular que varía de alrededor de 75 a alrededor de 300. Los ejemplos no limitativos de aditivos de proteína o hidrolizado de proteína con un peso molecular que varía de alrededor de 75 a alrededor de 300 incluyen proteína o hidrolizados de proteína que contienen glicina, alanina, serina, leucina, valina, isoleucina, prolina, hidroxiprolina, glutamina y treonina.

[0095] Los aditivos de alcohol adecuados incluyen, entre otros, aditivos de alcohol con un peso molecular que varía de alrededor de 46 a alrededor de 500. Un ejemplo no limitativo de aditivo de alcohol que mejora el sabor dulce con un peso molecular que varía de alrededor de 46 a alrededor de 500 incluye etanol.

[0096] En una forma de realización particular, el aditivo es un endulzante. En ciertas formas de realización, el endulzante se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, fructosa, glucosa, jarabe de maíz de alta fructosa, xilosa, arabinosa, ramnosa, eritritol, xilitol, manitol, sorbitol, inositol, AceK, aspartamo, neotamo, sucralosa, sacarina, naringina dihidrochalcona (NarDHC), neohesperidina dihidrochalcona (NDHC), rubusósido, estevia, rebaudiósido A, esteviósido, mogrósido IV, siamenósido I, mogrósido V, trilobatina, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C (dulcósido B), rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, rebaudiósido I, rebaudiósido H, rebaudiósido L, rebaudiósido K, rebaudiósido J, rebaudiósido N, rebaudiósido O, rebaudiósido M, dulcósido A, rebaudiósido X, glicósidos de esteviol glicosilado, mogrósidos, isomogrósido, extracto de fruta Luo Han Guo, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina, ácido glicirrízico y sus sales, taumatina, monelina, mabinlina, brazeína, hernandulcina, filodulcina, glicifilina, floridizina, baiyunósido, osladina polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido, flomisósido I, periandrina I, abrusósido A y ciclocariósido I.

[0097] En ciertas formas de realización, la composición endulzante dietética proporcionada en la presente es una composición endulzante sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías, que contiene opcionalmente cafeína. Las personas del oficio de nivel medio observarán que la composición endulzante dietética puede personalizarse para obtener un contenido calórico deseado. Por ejemplo, una composición endulzante dietética de bajas

calorías o sin calorías y/u otros aditivos calóricos pueden combinarse con un endulzante natural calórico para producir una composición endulzante con un contenido calórico preferido.

[0098] En ciertas formas de realización, la composición endulzante dietética proporcionada en la presente es una composición endulzante de mesa. En ciertas formas de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), al menos un aditivo y, opcionalmente, al menos un agente volumétrico. En ciertas formas de realización, el agente volumétrico se selecciona del grupo que consiste en maltodextrina (por ejemplo, 10 DE, 18 DE o 5 DE), sólidos de jarabe de maíz (por ejemplo, 20 o 36 DE), sacarosa, fructosa, glucosa, azúcar invertida, sorbitol, xilosa, ribulosa, manosa, xilitol, manitol, galactitol, eritritol, maltitol, lactitol, isomalt, maltosa, tagatosa, lactosa, inulina, glicerol, propilenglicol, polioles, polidextrosa, fructooligosacáridos, celulosa y derivados de celulosa, o combinaciones de estos. Además, se puede usar azúcar granulada (sacarosa) u otros endulzantes calóricos tales como fructosa cristalina, otros carbohidratos o alcoholes de azúcar como agente volumétrico debido a que proporcionan una buena uniformidad del contenido sin la adición de calorías significativas.

[0099] Las composiciones endulzantes de mesa proporcionadas en la presente se realizan y envasan en numerosas formas diferentes y se pretende que las composiciones endulzantes de mesa proporcionadas en la presente puedan estar en cualquier forma conocida en la técnica. Los ejemplos no limitativos de formas de la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente incluyen polvo, granular, paquetes, comprimidos, sachets, pélets, cubos, sólidos, líquidos, suspensiones, jarabes y emulsiones.

[00100] En ciertas formas de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente comprende un paquete de porción individual (control de porción) que comprende una mezcla seca de una formulación endulzante dietética. Tales formulaciones de mezcla seca pueden comprender en general polvo o gránulos. Aunque la formulación endulzante dietética puede estar en un paquete de cualquier tamaño. Un ejemplo no limitativo de paquetes de mesa de control de porción convencional tiene aproximadamente 2,5 por 1,5 pulgadas y contiene aproximadamente 1 gramo de una formulación endulzante dietética que tiene un dulzor equivalente a 2 cucharaditas de azúcar granulada (aproximadamente 8 g). En ciertas formas de realización, el paquete de mesa de control de porción convencional no contiene más de 1 gramo de la formulación endulzante dietética. En otras formas de realización, el paquete de mesa de control de porción convencional no contiene menos de 1 gramo de la formulación endulzante dietética. La cantidad de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en una

formulación endulzante dietética de mesa de mezcla seca variará debido a la potencia variable de los compuestos. En una forma de realización particular, una formulación endulzante dietética de mesa de mezcla seca puede comprender un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en una cantidad de alrededor de 1 % (p/p) a alrededor de 10 % (p/p) de la composición endulzante dietética de mesa. Las composiciones endulzantes de mesa de porción individual proporcionadas en la presente pueden ser saborizadas o no saborizadas.

[00101] En ciertas formas de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente puede existir en forma de sólido. En una forma de realización particular, una composición endulzante de mesa sólida incluye cubos y comprimidos. Un ejemplo no limitativo de cubos convencionales es equivalente en tamaño a un cubo estándar de azúcar granulada, que tiene aproximadamente $2,2 \times 2,2 \times 2,2$ cm³ y un peso de aproximadamente 8 g. En una forma de realización, una composición endulzante de mesa sólida está en forma de un comprimido o cualquier otra forma conocida por las personas del oficio de nivel medio.

[00102] En ciertas formas de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente puede existir en forma de un líquido, en donde un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) se combina con un portador líquido. Los ejemplos no limitativos de agentes portadores para composiciones endulzantes de mesa líquidas incluyen agua, alcohol, poliol, una base de glicerina o una base de ácido cítrico disuelta en agua, y mezclas de estos. Debido a las potencias variables de los diferentes endulzantes de alta potencia, la cantidad de endulzante de alta potencia en una composición endulzante de mesa líquida también variará. El equivalente de dulzor de una composición endulzante de mesa proporcionada en la presente al respecto de cualquiera de las formas descritas en la presente o conocidas en la técnica puede variarse para obtener un perfil de dulzor deseado. Por ejemplo, en una forma de realización, una composición endulzante de mesa proporcionada en la presente puede comprender un dulzor comparable con el de una cantidad equivalente de azúcar estándar. En otra forma de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente puede comprender un dulzor de hasta 100 veces el de una cantidad equivalente de azúcar estándar. En otra forma de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente puede comprender un dulzor de hasta 90 veces, 80 veces, 70 veces, 60 veces, 50 veces, 40 veces, 30 veces, 20 veces, 10 veces, 9 veces, 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4 veces, 3 veces y 2 veces el de una cantidad equivalente de azúcar estándar.

[00103] En ciertas formas de realización, la composición endulzante de mesa proporcionada en la presente también puede formularse para usos específicos, por ejemplo, en bebidas, alimentos, productos farmacéuticos, cosméticos, productos herbarios/vitaminas, tabaco, y en cualquier otro producto que pueda endulzarse. Por ejemplo, una composición endulzante de mesa proporcionada en la presente para hornear puede formularse con agentes protectores adicionales, tales como encapsulantes. Otras formas serán claramente evidentes para las personas de nivel medio del oficio de endulzantes de mesa.

[00104] Los métodos utilizados normalmente para elaborar formulaciones endulzantes de mesa granuladas o en polvo para paquetes incluyen procesos de aglomeración en lecho fluido. Estos procesos implican por lo general pulverizar partículas finamente divididas de una solución sobre un lecho fluidizado de partículas en condiciones de humedad y temperatura que promueven la formación de un aglomerado. La solución comprende un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), un aditivo y un agente aglutinante. Se puede modificar la velocidad de pulverización para controlar el tamaño de partícula promedio. Se sabe que, al aumentar la velocidad de pulverización, el tamaño de partícula promedio también aumenta. Tras la pulverización de las partículas, se deja que las partículas se sequen y se las puede cribar opcionalmente para controlar la distribución de tamaño de partícula.

[00105] En otra forma de realización para elaborar una composición endulzante de mesa granulada o en polvo para paquetes, el método comprende combinar al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y cualquier aditivo o agente volumétrico con una solución acuosa para formar una suspensión acuosa que se mezcla exhaustivamente. La suspensión luego se calienta hasta aproximadamente 50 °C-90 °C al vacío para eliminar el agua mientras se evita la descomposición de los materiales. Finalmente, la mezcla se muele hasta el tamaño de partícula deseado.

[00106] Las personas del oficio de nivel medio observarán que la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y la cantidad y tipos de aditivos y/o agentes volumétricos pueden modificarse para ajustar el sabor de la composición endulzante de mesa a un perfil y uso final deseados. Se contempla que también se pueden usar otros métodos para elaborar composiciones endulzantes de mesa que son conocidos en la técnica.

(b) Producto consumible

[00107] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es un producto consumible. En ciertas formas de realización, el producto consumible proporcionado en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 3.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00108] En ciertas formas de realización, el producto consumible proporcionado en la presente comprende de alrededor de 0,03 % a alrededor de 0,4 % de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en peso de la composición total.

[00109] En una forma de realización particular, el producto consumible proporcionado en la presente es una bebida o un alimento. En una forma de realización más particular, el producto consumible proporcionado en la presente es una bebida. En ciertas formas de realización, la bebida es una bebida sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías, que contiene opcionalmente cafeína. Los ejemplos no limitativos de bebidas incluyen bebidas no carbonatadas, bebidas carbonatadas, bebidas con sabor a fruta, bebidas con sabor a cítrico, cerveza de raíz, jugos de frutas, bebidas que contienen frutas, jugos de vegetales, bebidas que contienen vegetales, té, cafés, bebidas deportivas, bebidas energizantes, leche, bebidas nutricionales en forma de batidos, malteadas y similares, y aguas saborizadas.

(c) Mezclas de alimento o bebida

[00110] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es una mezcla de alimento o bebida. En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de

realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00111] En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende de alrededor de 0,03 a 0,4 % de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en peso de la composición total.

[00112] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente es una mezcla de bebida. En una forma de realización más particular, la mezcla de bebida proporcionada en la presente es una mezcla de bebida sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías, que contiene opcionalmente cafeína. Los ejemplos no limitativos de mezclas de bebida proporcionadas en la presente incluyen bebidas sin azúcar, gaseosas, bebidas fortificadas, leche, chocolate caliente, té helados instantáneos, cafés instantáneos, bebidas nutricionales en forma de batidos, malteadas y similares, suplementos nutricionales y bebidas con sabor a fruta.

[00113] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente es una mezcla de alimento. En una forma de realización más particular, la mezcla de alimento proporcionada en la presente es una mezcla de alimento sin calorías o con una cantidad baja o media de calorías. Los ejemplos no limitativos de mezclas de alimento proporcionados en la presente incluyen postre de gelatina, budín, salsa, sopa, aderezo, mousse, salsa de vegetales, postre helado, crema batida y crema no láctea.

[00114] En algunas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente es una mezcla seca. Las mezclas de alimento o bebida proporcionadas en la presente se realizan y envasan en numerosas formas diferentes y se pretende que las mezclas de alimento o bebida proporcionadas en la presente puedan estar en cualquier forma conocida en la técnica. Los ejemplos no limitativos de formas de las mezclas de alimento o bebida proporcionadas en la presente incluyen polvo, granular, paquetes, comprimidos, sachets, pélets, cubos, sólidos, líquidos, suspensiones, jarabes y emulsiones.

[00115] En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende un aditivo como se describe en la Sección 5.4(a), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende otros aditivos, tales como aromas naturales o sintéticos o sabores/agentes saborizantes (por ejemplo, limón, naranja, pomelo, frutilla, banana, pera, kiwi, uva, manzana, limón, mango, piña, maracuyá, frambuesa, jamaica, caléndula, crisantemo, té, manzanilla, jengibre, valeriana, yohimbina, lúpulo, hierba santa, ginseng, arándano, arroz, vino tinto, mango, peonía, bálsamo de limón, agalla de nuez, astilla de roble, lavanda, nuez, genciana, luo han

guo, canela, angélica, aloe, agrimonia, milenrama y mezclas de estos), agentes colorantes (por ejemplo, tintes FD&C tales como amarillo N.º 5, azul N.º 2, rojo N.º 40 y/o lagos FD&C), endulzantes adicionales, conservantes, vitaminas (por ejemplo, hierro, zinc, vitamina C, calcio, vitamina A, vitamina C, niacina, tiamina, vitamina B6, vitamina B2, vitamina B12, ácido fólico y yodo), minerales, agentes espesantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa (CMC), carragenano, xantano, pectina, guar y diversos almidones alimenticios (modificados y no modificados), sólidos de jarabe de maíz y aceites vegetales o aceites vegetales parcialmente hidrogenados), antioxidantes (por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y mezclas de estos) y similares.

[00116] En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y un agente antiapelmazante soluble en agua. Los ejemplos no limitativos de un agente antiapelmazante soluble en agua incluyen carboximetilcelulosa de sodio, dextrano, algina, goma arábiga, carragenano, goma xantana, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, pectina, goma garrofín, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, caramelo y mezclas de estos. También se pueden incorporar cantidades mínimas de un emulgente o un agente humectante tal como polisorbato (éster de ácido graso de polioxietileno) o lecitina para mejorar las características de disolución y estabilidad de la mezcla de alimento o bebida.

[00117] En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente comprende además al menos un agente de encapsulación. Los ejemplos no limitativos de un agente de encapsulación incluyen carbohidratos tales como las dextrinas (por ejemplo, malodextrina), la goma arábiga y los almidones (por ejemplo, almidón hidrolizado tal como Sta-Mist 515 y Mira-Cap, almidones modificados tales como N-Lok y Capsul, almidón de papa modificado tal como Amylogum CLS).

[00118] En ciertas formas de realización, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente puede prepararse mediante una variedad de medios tales como mezcla en seco de los ingredientes, secado por pulverización, aglomeración, secado en tambor y otros medios convencionales para proporcionar una mezcla seca de consistencia uniforme. Por ejemplo, la mezcla de alimento o bebida proporcionada en la presente puede prepararse mediante la incorporación de una cantidad pequeña de un agente antiapelmazante soluble en agua en una solución acuosa de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) para crear una suspensión. La suspensión del compuesto proporcionado en la presente y el agente antiapelmazante soluble en agua se combina luego con una solución acuosa de agentes de encapsulación y se mezcla exhaustivamente. La suspensión combinada luego se seca (por ejemplo, secado por

pulverización) para formar una mezcla seca o en polvo. Las personas del oficio de nivel medio observarán que la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) y la cantidad y tipos de agente antiapelmazante soluble en agua y agentes de encapsulación pueden modificarse para ajustar la suspensión a un perfil y uso final deseados. Se contempla que también se pueden usar otros métodos para elaborar mezclas de alimento o bebida que son conocidos en la técnica.

(d) Composiciones farmacéuticas

[00119] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es una composición farmacéutica. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 3.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00120] En ciertas formas de realización, la sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) es también una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00121] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende de alrededor de 0,03 % a 0,4 % de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) en peso de la composición total.

[00122] En una forma de realización particular, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende además un ingrediente farmacéutico activo y un excipiente.

[00123] En una forma de realización particular, la composición farmacéutica proporcionada en la presente se formula para la administración oral, la administración bucal, la administración sublingual o cualquier otra vía de administración conocida en la técnica. En las formas de realización de composiciones farmacéuticas de administración oral, bucal

o sublingual, la composición farmacéutica proporcionada en la presente puede ocultar un sabor amargo o de otro modo indeseable de un ingrediente farmacéutico activo o un excipiente.

[00124] Los ejemplos no limitativos de ingredientes farmacéuticos activos adecuados incluyen, entre otros, antiácidos, supresores de reflujo, antiflatulentos, antidopaminérgicos, inhibidores de la bomba de protones, citoprotectores, análogos de la prostaglandina, laxantes, antiespasmódicos, antidiarreicos, secuestrantes de ácidos biliares, opioides, bloqueadores del receptor beta, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, glicósidos cardíacos, antiarrítmicos, nitratos, antianginosos, vasoconstrictores, vasodilatadores, activadores periféricos, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina, alfabloqueadores, anticoagulantes, heparina, fármacos antiplaquetarios, fibrinolíticos, factores antihemofílicos, fármacos hemostáticos, agentes hipolipidémicos, estatinas, hinópticos, anestésicos, antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos, anticonvulsivos, antiepilépticos, ansiolíticos, barbitúricos, fármacos para trastornos del movimiento, estimulantes, benzodiazepinas, ciclopirrolonas, antagonistas de la dopamina, antihistamínicos, colinérgicos, anticolinérgicos, eméticos, cannabinoides, analgésicos, relajantes musculares, antibióticos, aminoglicósidos, antivirales, antifúngicos, antiinflamatorios, fármacos antiglaucomatosos, simpaticomiméticos, esteroides, ceruminolíticos, broncodilatadores, NSAID, antitusivo, mucolíticos, descongestivos, corticosteroides, andrógenos, antiandrógenos, gonadotropinas, hormonas del crecimiento, insulina, antidiabéticos, hormonas tiroideas, calcitonina, difosfonatos, análogos de la vasopresina, agentes alcalinizantes, quinolonas, anticolinesterasa, sildenafil, anticonceptivos orales, tratamientos de reemplazo hormonal, reguladores del metabolismo óseo, hormonas foliculoestimulantes, hormonas luteinizantes, ácido gamolénico, progestágeno, agonista de la dopamina, estrógeno, prostaglandina, gonadorelina, clomifeno, tamoxifeno, dietilestilbestrol, antilepróticos, fármacos antituberculosos, antimaláricos, antihelmínticos, antiprotozoarios, antisueros, vacunas, interferones, tónicos, vitaminas, fármacos citotóxicos, hormonas sexuales, inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la somatostatina o sustancias de tipo similar, o combinaciones de estos.

[00125] Los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados incluyen, entre otros, antiadherentes, aglutinantes (por ejemplo, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina), recubrimientos, desintegrantes, agentes de relleno, diluyentes, suavizantes, emulgentes, agentes saborizantes, agentes colorantes, adyuvantes, lubricantes, agentes funcionales (por ejemplo, nutrientes), modificadores de la viscosidad, agentes volumétricos, agentes deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes o cualquier otro ingrediente no activo, o combinaciones de estos. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden incluir materiales excipientes seleccionados del grupo que consiste en carbonato de calcio, agentes colorantes, agentes blanqueadores, conservantes, saborizantes, triacetina, estearato de magnesio, esterotes, saborizantes naturales o artificiales, aceites esenciales, extractos vegetales, esencias frutales, gelatinas o combinaciones de estos.

[00126] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente puede estar en forma de un comprimido, una cápsula, un líquido, un aerosol, un polvo, un comprimido o polvo efervescente, un jarabe, una emulsión, una suspensión, una solución o cualquier otra forma para proporcionar la composición farmacéutica a un sujeto.

[00127] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden prepararse con técnicas conocidas. En líneas generales, las composiciones farmacéuticas pueden elaborarse al adquirir el ingrediente farmacéutico activo mediante síntesis química, extracción, fermentación o cultivo celular, obtención de fuentes naturales o una combinación de estos procesos. El ingrediente farmacéutico activo puede luego procesarse físicamente mediante la preparación de comprimidos, la preparación de cápsulas, la preparación de soluciones u otros métodos de preparación farmacéutica que dosifiquen de manera apropiada el ingrediente farmacéutico activo. Por ejemplo, en la preparación de comprimidos, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), un ingrediente farmacéutico activo y un excipiente deben, en la medida de lo posible, estar secos y en polvo y tener un tamaño de grano uniforme. Los tamaños de granos mezclados tienden a separarse debido a vibraciones operativas, lo que da como resultado una preparación inconsistente de comprimidos, mientras que cualquier humedad en el sistema tenderá a obstruir las vías de preparación de comprimidos. También se pueden usar aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y/o recubrimientos como excipiente en el comprimido a formar a partir de la composición farmacéutica. Los ingredientes secos se comprimen luego en un comprimido que tiene la dosis apropiada del ingrediente farmacéutico activo.

[00128] En otra forma de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9), un ingrediente farmacéutico activo y un excipiente se combinan para formar una solución de una composición farmacéutica. En algunas formas de realización, la solución podría comprender un solvente y un propelente y usarse como un aerosol. En otras formas de realización, la solución podría comprender un jarabe e introducirse oralmente en un sujeto.

3.4 Métodos de uso

(a) Métodos para preparar una composición comestible

[00129] En la presente se proporcionan métodos para preparar una composición comestible, que comprenden (a) proporcionar un portador aceptable desde el punto de vista comestible; y (b) agregarle al portador aceptable desde el punto de vista comestible al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula

(I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00130] En ciertas formas de realización, la composición comestible proporcionada en la presente es una composición endulzante dietética, un producto consumible, una mezcla de bebida o alimento o una composición farmacéutica. En una forma de realización preferida, la composición comestible es un producto consumible. En una forma de realización más preferida, el producto consumible es una bebida.

[00131] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende como máximo 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o como máximo 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[00132] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende al menos 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o al menos 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[00133] El portador aceptable desde el punto de vista comestible puede ser un sólido o un líquido. En líneas generales, los ejemplos no limitativos de portadores aceptables desde el punto de vista comestible incluyen muchos ingredientes alimenticios comunes, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o vegetales, vinagre, adobos, cerveza, vino, emulsiones de agua/grasa naturales tales como leche o leche condensada, grasas y aceites comestibles, ácidos grasos, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, gliceril ésteres de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de tales sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales tales como cloruro de sodio o cloruro de potasio, harinas de trigo, solventes tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos tales como harinas o polvos vegetales, u otros vehículos líquidos, agentes auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, agentes aglutinantes, lubricantes y similares. Los ejemplos no limitativos de portadores líquidos aceptables desde el punto de vista comestible incluyen agua, etanol, propilenglicol, glicerina, triacetina, grasas o aceites comestibles, triésteres de glicérido

aceptables desde el punto de vista comestible, alcohol bencílico, acetato de trietilo y benzoato de bencilo. Los ejemplos no limitativos de portadores sólidos aceptables desde el punto de vista comestible incluyen polisacáridos comestibles tales como almidones naturales o modificados, harinas vegetales, maltodextrina, polifosfato, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, goma arábica, alfa-lactalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitol, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, leche en polvo, proteína de leche, proteína de suero, proteína de soja, proteína de canola, albúmina y gelatina.

(b) Métodos para mejorar el dulzor

[00134] En la presente se proporcionan métodos para mejorar el dulzor de un producto consumible, que comprenden (a) proporcionar un producto consumible; y (b) agregarle al producto consumible una composición comestible que comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00135] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende como máximo 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o como máximo 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[00136] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende al menos 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o al menos 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[00137] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) mejora el dulzor del producto consumible en una cantidad suficiente para

impartir una intensidad de dulzor máxima equivalente a la de una solución acuosa al 20 % de sacarosa en peso.

[00138] Los ejemplos no limitativos de productos consumibles adecuados incluyen, entre otros, productos consumibles de base líquida o secos, tales como, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, composiciones y mezclas de gel comestible, composiciones dentales, alimentos, bebidas y productos bebibles. En una forma de realización preferida, el producto consumible es una bebida.

[00139] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I),

el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) aumenta el dulzor de una manera que no puede atribuirse solamente al dulzor inherente de los compuestos proporcionados en la presente solamente. En general, los compuestos proporcionados en la presente (que pueden servir para mejorar la percepción del dulzor) pueden mejorar o potenciar el sabor dulce de los endulzantes sin proporcionar ningún sabor dulce perceptible por sí mismos en un nivel umbral de dulzor o por debajo de este; sin embargo, los compuestos proporcionados en la presente pueden por sí mismos proporcionar un sabor dulce en concentraciones por encima de un nivel umbral de dulzor. Se observa que los compuestos proporcionados en la presente pueden ser eficaces como mejoradores incluso si están presentes en concentraciones por encima de su nivel umbral de dulzor. En tales formas de realización, hay una contribución fundamental de los compuestos (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) al dulzor de la composición mediante la mejora del sabor inherentemente dulce atribuido a un endulzante, donde el endulzante también está presente en la composición. Como se usan en la presente, los términos “umbral de dulzor” y “umbral de reconocimiento de dulzor” se usan indistintamente en la presente y se refieren al nivel en el que la menor concentración conocida de cierto compuesto dulce es perceptible por el sentido del gusto humano. El nivel umbral de dulzor varía para las diferentes composiciones comestibles (por ejemplo, en matrices diferentes) y puede variar con respecto al individuo que percibe el dulzor.

[00140] En ciertas formas de realización de esta divulgación, cuando los compuestos divulgados en la presente se utilizan por encima de su nivel umbral de dulzor, actúan de manera sinérgica con los endulzantes para mejorar o potenciar la percepción de dulzor debido al endulzante. En tales casos, el dulzor general de una composición que comprende los compuestos divulgados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) y un endulzante es mayor que el dulzor inherente combinado a

causa del endulzante y los compuestos divulgados en la presente. Tal aumento del dulzor percibido puede denominarse sinérgico o superaditivo, no aditivo.

[00141] En ciertas formas de realización, el aumento del dulzor se mide al comparar la percepción de dulzor de una composición que comprende los compuestos con una composición de control que no comprende los compuestos. En ciertas formas de realización de la presente divulgación, los compuestos proporcionados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) son compuestos diferentes al endulzante en la composición. En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) son el endulzante en la composición. En ciertas formas de realización de la presente divulgación, el endulzante y el mejorador del dulzor en la composición son compuestos divulgados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores), pero los compuestos endulzantes son diferentes al compuesto mejorador del dulzor.

[00142] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) no proporcionan dulzor por sí mismos (no son inherentemente dulces) cuando los compuestos están presentes en una concentración de alrededor de 10ppm a alrededor de 150ppm.

[00143] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) no proporcionan dulzor por sí mismos (no son inherentemente dulces) cuando los compuestos están presentes en una concentración de alrededor de 10ppm a alrededor de 20ppm; de alrededor de 20 ppm a alrededor de 30ppm; de alrededor de 30ppm a alrededor de 40ppm; de alrededor de 40ppm a alrededor de 50ppm; de alrededor de 50ppm a alrededor de 60ppm; de alrededor de 60ppm a alrededor de 70ppm; de alrededor de 70ppm a alrededor de 80ppm; de alrededor de 80ppm a alrededor de 90ppm; de alrededor de 90ppm a alrededor de 100ppm; de alrededor de 100ppm a alrededor de 110ppm; de alrededor de 110ppm a alrededor de 120ppm; de alrededor de 120ppm a alrededor de 130ppm; de alrededor de 130ppm a alrededor de 140ppm; de alrededor de 140ppm a alrededor de 150ppm o cantidades entre aquellas mencionadas.

[00144] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente (tales como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8, el Compuesto 9 o combinaciones de los compuestos anteriores) no proporcionan dulzor por sí mismos (no son inherentemente dulces) cuando los compuestos están presentes en una concentración no mayor de 10ppm, 20ppm, 30ppm, 40ppm, 50ppm, 60ppm, 70ppm, 80ppm, 90ppm, 100ppm, 110ppm, 120ppm, 130ppm, 140ppm, 150 ppm o cantidades entre aquellas mencionadas.

(c) Métodos para mejorar las características similares al azúcar

[00145] En la presente se proporcionan métodos para mejorar las características similares al azúcar de un producto consumible, que comprenden (a) proporcionar un producto consumible; y (b) agregarle al producto consumible una composición comestible que comprende al menos un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) o una sal aceptable desde el punto de vista comestible o biológico de este, como se describe en la Sección 5.2, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(4-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)propanoico. En ciertas formas de realización, el al menos un compuesto proporcionado en la presente es ácido 2-amino-3-(2-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

[00146] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende como máximo 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o como máximo 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

[00147] En una forma de realización particular, la composición comestible proporcionada en la presente comprende al menos 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o al menos 95 % en peso de un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9).

En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente (tal como un compuesto de la Fórmula (I), el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, el Compuesto 6, el Compuesto 7, el Compuesto 8 o el Compuesto 9) mejora la característica similar al azúcar de la composición comestible en

comparación con una composición comestible sin el compuesto. En una forma de realización particular, de alrededor de 150ppm a alrededor de 4000ppm del compuesto proporcionado en la presente son suficientes para impartir un grado deseable de característica similar al azúcar a una composición comestible. En una forma de realización particular, de alrededor de 300ppm a alrededor de 4000ppm del compuesto proporcionado en la presente son suficientes para impartir un grado deseable de una característica similar al azúcar a una composición comestible. En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente imparten un grado deseable de una característica similar al azúcar a una composición comestible cuando los compuestos están presentes a una concentración de alrededor de 150ppm a alrededor de 200ppm; de alrededor de 200ppm a alrededor de 300ppm a alrededor de 400ppm; de alrededor de 400ppm a alrededor de 500ppm; de alrededor de 500ppm a alrededor de 600ppm; de alrededor de 600ppm a alrededor de 700ppm; de alrededor de 700ppm a alrededor de 800ppm; de alrededor de 800ppm a alrededor de 900ppm; de alrededor de 900ppm a alrededor de 1000ppm; de alrededor de 1000ppm a alrededor de 1100ppm; de alrededor de 1100ppm a alrededor de 1200ppm; de alrededor de 1200ppm a alrededor de 1300ppm; de alrededor de 1300ppm a alrededor de 1400ppm; de alrededor de 1400ppm a alrededor de 1500ppm; de alrededor de 1500ppm a alrededor de 1600ppm; de alrededor de 1600ppm a alrededor de 1700ppm; de alrededor de 1700ppm a alrededor de 1800ppm; de alrededor de 1800ppm a alrededor de 1900ppm; de alrededor de 1900ppm a alrededor de 2000ppm; de alrededor de 2000 ppm a alrededor de 2100ppm; de alrededor de 2100ppm a alrededor de 2200ppm; de alrededor de 2200ppm a alrededor de 2300ppm; de alrededor de 2300ppm a alrededor de 2400ppm; de alrededor de 2400ppm a alrededor de 2500ppm; de alrededor de 2500ppm a alrededor de 2600ppm; de alrededor de 2600ppm a alrededor de 2700ppm; de alrededor de 2700ppm a alrededor de 2800ppm; de alrededor de 2800 ppm a alrededor de 2900ppm o de alrededor de 2900ppm a alrededor de 3000ppm o cantidades entre aquellas mencionadas.

En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente imparten un grado deseable de una característica similar al azúcar a una composición comestible cuando los compuestos están presentes en una concentración de al menos 150ppm, 200ppm, 300ppm, 400ppm, 500ppm, 600ppm, 700ppm, 800ppm, 900ppm, 1000ppm, 1100 ppm, 1200 ppm, 1300 ppm, 1400 ppm, 1500 ppm, 1600 ppm, 1700 ppm, 1800 ppm, 1900 ppm, 2000 ppm, 2100 ppm, 2200 ppm, 2300 ppm, 2400 ppm, 2500 ppm, 2600 ppm, 2700 ppm, 2800 ppm, 2900 ppm, 3000 ppm o cantidades entre aquellas mencionadas.

En ciertas formas de realización, la característica similar al azúcar se selecciona del grupo que consiste en respuesta máxima, perfil de sabor, perfil temporal, comportamiento de adaptación, sensación en la boca, comportamiento de función de concentración/respuesta, interacciones entre sabor/gusto dulce y compuestos generadores de sabor, y efectos de la temperatura.

[00148] Los ejemplos no limitativos de productos consumibles adecuados incluyen, entre otros, productos consumibles de base líquida o secos, tales como, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, composiciones y mezclas de gel comestible, composiciones dentales, alimentos, bebidas y productos bebibles. En una forma de realización preferida, el producto consumible es una bebida.

4. EJEMPLOS

[0149] Para que esta invención se entienda de manera más completa, se presentan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen solo fines ilustrativos y no han de interpretarse como limitativos del alcance de la invención de manera alguna.

[0150] Los compuestos de prueba utilizados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse de proveedores comerciales. Los Compuestos 1 (N.º de cat. AK394270) y 8 (N.º de cat. AK688785) pueden obtenerse de Ark Pharm. El Compuesto 5 puede obtenerse de Amatek Chemical. (N.º de cat. A-0797) y de Ark Pharm Inc. (Producto AK167448). Se puede obtener D-triptófano de Sigma-Aldrich (Producto T9753) y AK Scientific (Producto A644).

EJEMPLO 1

Evaluación de degustación de análisis descriptivo

Efecto de los compuestos de prueba sobre la percepción del dulzor en seres humanos mediante el uso de un panel capacitado de análisis descriptivo (DA)

[0151] El efecto del compuesto de prueba sobre la percepción del sabor dulce en una matriz acuosa se evaluó mediante una metodología de análisis descriptivo con un grupo de panelistas capacitados, de la siguiente manera.

[0152] Preparación de muestras para las pruebas de degustación sensorial:

Muestra de control: 500ppm de rebaudiósido M

Muestra de variante: 1500ppm del Compuesto 5

Se prepararon muestras para la prueba de degustación de análisis descriptivo al disolver directamente en agua tanto las muestras de control como las de variante a las concentraciones de prueba deseadas.

[0153] Metodología de degustación:

Los panelistas de la prueba de degustación utilizados en el Ejemplo 1 se seleccionaron con un programa de evaluación de agudeza sensorial y luego se capacitaron al respecto de la prueba de degustación de análisis descriptivo. Se inscribieron panelistas candidatos, con entrevistas de preevaluación y personales, y se los evaluó en lo que respecta a su capacidad para detectar, reconocer y diferenciar atributos básicos de sabor o mezclas de estos como parte de una prueba de agudeza estándar. Estos panelistas candidatos también se evaluaron en lo que respecta a su capacidad innata para identificar sabores y para

clasificarlos en escalas de intensidad. Como parte de la evaluación también se incluyeron otros sentidos, tales como el olfato y la visión. Los candidatos también se evaluaron en lo que respecta a su capacidad para usar el lenguaje para describir y articular ideas.

[0154] El método se realizó como una prueba aleatorizada, doble ciega, en la que panelistas de degustación de análisis descriptivo capacitados ($n \geq 12$) generaron un perfil de la intensidad máxima percibida a los 18 segundos de la muestra de control y la muestra de variante al respecto de los siguientes 3 atributos: dulzor, amargor y momento de aparición del dulzor. Además de la intensidad máxima, los panelistas siguieron evaluando la intensidad de dulzor y amargor (a 1min, 1,5min, 2min y 3min) para generar un perfil de escala de tiempo-intensidad (TSI) discontinuo de percepciones de dulzor y amargor para lograr entender el perfil de sabor de las muestras de control y variante. En la Tabla 1 se presentan los resultados de tal evaluación. Cada panelista calificó la intensidad de dulzor en una escala de 15cm, y se determinó mediante ANOVA que las muestras de control y variante eran isodulces a los 18 segundos. Tanto para el dulzor como para el amargor, los efectos persistentes fueron significativamente menores mediante ANOVA en la muestra del compuesto, en múltiples puntos temporales, en comparación con la muestra de rebaudiósido M. Esto demuestra que el perfil de sabor mejoró con el Compuesto 5 en comparación con la muestra de rebaudiósido M.

Tabla 1. Evaluación de DA de los atributos de dulzor y amargor del Compuesto 5

Parámetro de análisis descriptivo	500ppm de rebaudiósido M (control)	1500ppm del Compuesto 5 (variante)	¿Significativamente diferente? (mediante ANOVA)
Dulce a 18s	10,7	10,8	NO (isodulce)
Dulce a 1min	7,2	6,5	SÍ (mejora en la persistencia del dulzor)
Dulce a 1min30s	5,3	4,6	SÍ (mejora en la persistencia del dulzor)
Dulce a 2min	3,6	3	NO (menor intensidad)
Amargo a 18s	3,3	2,2	SÍ (mejora en el amargor)
Amargo a 1min	2,2	1,2	SÍ (mejora de persistencia de amargor)
Amargo a 1min30s	1,4	0,5	SÍ (mejora de persistencia de amargor)
Amargo a 2min	0,7	0,1	SÍ (mejora de persistencia de amargor)
Amargo a 3min	0,3	0,1	SÍ (mejora de persistencia de

			amargor)
AT de dulzor	5,9	4,8	SÍ (mejora de AT de dulzor)

EJEMPLO 2

Evaluación de degustación discriminatoria

Evaluación de la intensidad de dulzor de los compuestos de prueba en seres humanos mediante pruebas de degustación discriminatoria

[0155] Los compuestos de prueba se evaluaron para determinar su intensidad de dulzor en una solución acuosa en seres humanos con un método de “sorber y escupir” con elección forzada de dos alternativas (2AFC).

[0156] Preparación de muestras para las pruebas de degustación sensorial:

Muestra de control: Sacarosa (diversos niveles)

Muestra de variante: Compuestos 1, 5 y 8

[0157] Las muestras de control para la prueba de degustación discriminatoria se prepararon al disolver la sacarosa directamente en agua a las concentraciones de prueba indicadas. Se preparó una muestra de variante que contenía el Compuesto 1 al disolver el Compuesto 1 directamente en agua a la concentración deseada. Se preparó una muestra de variante que contenía los Compuestos 5 y 8 al disolver las respectivas sales de sodio de los compuestos directamente en agua (ver el Ejemplo 4).

Metodología de degustación:

[0158] La prueba de 2AFC utilizada para la evaluación de compuestos fue una prueba doble ciega y aleatorizada donde los panelistas degustadores ($n \geq 12$) evaluaron un par de soluciones endulzadas a la vez: una muestra endulzada con sacarosa (es decir, control) y la otra muestra endulzada con el compuesto de prueba (es decir, variante). Se les dio a los panelistas la instrucción de no comer o beber (excepto agua) durante al menos 1h antes de la prueba. Durante la prueba, se les dio a los panelistas la instrucción de sorber cada muestra, moverla dentro de sus bocas y luego escupir. Después de degustar cada muestra del par, se les dio a los panelistas la instrucción de registrar la muestra con sabor “más dulce”. Los panelistas limpiaron sus paladares al enjuagar con agua, comer una galletita salada y esperar por un intervalo de alrededor de 5 minutos. Todas las muestras se evaluaron a temperatura ambiente. Los datos se analizaron con probabilidades binómicas. Los resultados de los análisis de 2AFC se presentan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Resumen de datos de discriminación mediante 2AFC en agua

N.º de compuesto	Muestra de variante	Muestra de control	Cantidad total	Cantidad que eligen variante	Valor p
1	Compuesto 1 a 1000 ppm	10 % de sacarosa	38	25	0,036
5	Compuesto 5 a 2000 ppm	12 % de sacarosa	38	26	0,017
8	Compuesto 8 a 3000 ppm	8 % de sacarosa	20	11	0,412

EJEMPLO 3

Evaluación del Compuesto 5 y el Compuesto 8 en un sistema celular de mamífero que expresa un receptor de sabor dulce

[0159] El Compuesto 5 y el Compuesto 8 se evaluaron para determinar sus efectos en un sistema celular de mamífero que expresa un receptor de sabor dulce (T1R2/T1R3). Los Compuestos 5 y 8 se prepararon en una solución amortiguadora de ensayo estándar que consistía en (en mM): KCl 5,4, CaCl₂ 1,8, NaHCO₃ 12,5, MgSO₄ 0,4, HEPES 12,5, Na₂HPO₄ 1,0, glucosa 5,5, pH 7,4, NaCl 116). Se preparó una curva de concentración-respuesta para los Compuestos 5 y 8 en amortiguador de ensayo a concentraciones adecuadas para lograr las concentraciones en célula finales de mM: 15,3, 10,2, 6,8, 4,5, 3,0, 2,0, 1,3, 0,9. Las células se incubaron con un tinte que responde al calcio durante una hora a 37 °C y luego se expusieron a los Compuestos 5 y 8, así como al control de vehículo. Se monitoreó el cambio de la fluorescencia antes de la adición del compuesto y después de la adición del compuesto por hasta seis minutos con un Hamamatsu Functional Drug Screening System (FDSS, sistema de cribado farmacológico funcional) 6000. Los datos se analizaron mediante la evaluación de la señal sobre el fondo para cada concentración individualizada del Compuesto 5. Las Figura 2 y 3 muestran la actividad evaluada para los compuestos determinados evaluados mediante este método.

EJEMPLO 4

Solubilidad

[0160] Los Compuestos 5 y 8 se prepararon a una mayor concentración para aplicaciones comerciales al convertirlos en sus respectivas formas de sal de sodio. Se obtuvo el proceso de conversión en una forma de sal al disolver los compuestos en agua y agregar una cantidad fija de solución de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Se preparó una solución concentrada de 30 % en peso de los Compuestos 5 y 8 con este método. Esto se logró al combinar 30 % en peso del Compuesto 5 o el Compuesto 8 con 5,5 % en peso de hidróxido de sodio en agua desionizada. La mezcla se somete a vórtice intermitente y ultrasonido durante 30-120s. Con este proceso se consigue una reserva con una concentración de 300 veces en comparación con la forma de base libre de los Compuestos 5 y 8, lo que permite la administración de una mayor concentración de los

compuestos en una bebida/matriz modelo. La sal de sodio/potasio puede aumentar la solubilidad al cambiar el zwitterión neutro por un anión con carga negativa más hidrófilo.

EJEMPLO 5

Comparación de potencia de dulzor

[0161] La potencia de dulzor del compuesto de prueba se comparó con D-triptófano para entender las diferencias de potencia entre el compuesto de prueba y las variantes no metiladas de D-triptófano.

[0162] Preparación de muestras para las pruebas de degustación:

Muestra de control: 250 ppm, 500 ppm y 1000 ppm de D-triptófano

Muestra de variante: 250ppm, 500ppm y 1000ppm del Compuesto 5

Se prepararon muestras para la prueba de degustación al disolver directamente en agua tanto las muestras de control como las de variante a las concentraciones de prueba deseadas.

[0163] Metodología de degustación:

Los degustadores expertos ($n > 5$) degustaron las muestras de control y prueba en un experimento ciego y evaluaron la intensidad de dulzor (a la misma concentración) mediante comparación emparejada. Cada degustador evaluó un par de soluciones endulzadas a la vez: una muestra endulzada con el compuesto de control (es decir, control) y la otra muestra endulzada con el compuesto de prueba (es decir, variante). Después de degustar cada muestra del par, se les dio a los degustadores la instrucción de registrar la muestra con sabor “más dulce”. Todas las muestras se evaluaron a temperatura ambiente. En la Tabla 3 se presentan los resultados de tal evaluación. A cada dosis evaluada, el Compuesto 5 fue elegido por todos los degustadores como “más dulce” en comparación con la muestra de control en la comparación emparejada, lo que demuestra que el Compuesto 5 ofrece una mayor potencia, en comparación con el compuesto de control, cuando se los evalúa a la misma concentración.

Tabla 3. Comparación emparejada del control con el Compuesto 5

Muestra de prueba	Muestra de control	% que elige la muestra de prueba como “más dulce”
Compuesto 5 a 250 ppm	Control a 250ppm	100 %
Compuesto 5 a 500 ppm	Control a 500ppm	100 %
Compuesto 5 a 1000 ppm	Control a 1000ppm	100 %

En otra prueba, los degustados expertos ($n > 5$) también degustaron el Compuesto 5 y las muestras de control en función de un conjunto de referencias de sacarosa (5 %, 7,5 %, 10 %) y clasificaron las muestras de prueba y control en base a su intensidad de dulzor en comparación con las referencias de sacarosa. Los resultados de este experimento se presentan en la Tabla 4. A la misma concentración, el Compuesto 5 logra una mayor potencia (de casi 2 veces) en comparación con el compuesto de control.

Tabla 4. Cuantificación de referencia del control en comparación con el Compuesto 5

Muestra	Intensidad de dulzor (promedio)
Compuesto 5 a 1000 ppm	9,25 % de equivalente a la sacarosa
Control a 1000ppm	5,83 % de equivalente a la sacarosa

Los resultados muestran que la metilación en posiciones seleccionadas aumenta inesperadamente la potencia de dulzor del D-triptófano.