

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 376**

51 Int. Cl.:

A23F 5/40 (2006.01)

A23L 27/20 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2015 PCT/US2015/015395**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2015 E 15748635 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3104712**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la síntesis de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1h-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas**

30 Prioridad:

12.02.2014 US 201461938861 P

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

19.01.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FOTSING, JOSEPH, R.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 802 376 T3

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

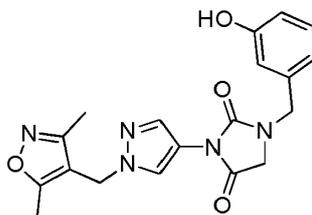
DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la síntesis de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1h-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio prioritario de la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. de Serie 61/938.861, presentada el 12 de febrero de 2014.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a intermedios y procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus sales, como se describe más adelante. Un uso ejemplar de estos compuestos intermedios es para la síntesis de compuestos moduladores del sabor (por ejemplo, bloqueo del amargo) tales como el compuesto ejemplar que se muestra a continuación. Sin embargo, debe entenderse que estos compuestos intermedios pueden usarse para producir otros compuestos que pueden ser útiles en otras aplicaciones.



Antecedentes de la invención

15 Durante siglos, se han agregado diversas composiciones y/o compuestos naturales y no naturales a los alimentos, bebidas y/o composiciones comestibles (comibles) para mejorar su sabor. Hace tiempo que se sabe que solo hay unos pocos tipos básicos de "sabores" (dulce, agrio, amargo, salado y "umami"/sabroso). Los sabores agrios y salados están mediados por receptores de tipo canal. Los sabores dulce, amargo y umami están mediados por receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y cascadas de señalización del segundo mensajero (Iwata et al., "Taste Transductions in Taste Receptor Cells: Basic Tastes and Moreover," *Curr. Pharm. Des.* (Id.) (2013)).

20 Una de las modalidades de sabor básico que los humanos pueden reconocer es la amarga. La fisiología de las modalidades de sabor amargo y otras se ha entendido mucho mejor en la última década, ahora se sabe que los compuestos amargos provocan sabor amargo al interactuar con una familia de receptores de la superficie celular que pertenecen a la superfamilia de siete receptores de dominio transmembrana que interactúan con proteínas G intracelulares. Particularmente, se sabe que los ligandos amargos interactúan con uno o más miembros de una familia de GPCR generalmente referidos en la técnica como T2Rs o TAS2Rs.

25 Los T2R se expresan en humanos, roedores y otros mamíferos (Adler et al., "A Novel Family of Mammalian Taste Receptors," *Cell* 100(6):693-702 (2000); Chandrashekar et al., "T2Rs Function as Bitter Taste Receptors," *Cell* 100(6):703-711 (2000); Matsunami et al., "A family of Candidate Taste Receptors in Human and Mouse," *Nature* 404(6778):601-4(2000)).

30 Los genes T2R humanos y de otros mamíferos se expresan específicamente en un subconjunto de células receptoras del gusto de la lengua y el epitelio del paladar. Los T2R se activan por la gustducina, una proteína G expresada específicamente en las células gustativas y vinculada a la transducción de estímulos amargos (Wong et al., "Transduction of Bitter and Sweet Taste by Gustducin," *Nature* 381:796-800 (1996)). La activación de la gustducina por mT2R5 ocurre solo en respuesta a la cicloheximida (Chandrashekar et al., "T2Rs Function as Bitter Taste Receptors", *Cell* 100 (6): 703-711 (2000)). Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de hT2Rs se han informado previamente y se divulgan en las solicitudes PCT publicadas por Zuker et al. (WO 01/18050 A2, (2001)), Patente U.S. No. 7.105.650 por Adler et al. y (WO 01/77676 A1 (2001) por Adler et al.) así como en la Patente U.S. No. 8.524.464 de Senomyx; 8.445.692; 8.338.115; 8.318.447; 8.273.542; 8.221.987; 8.153.386; 8.076.491; 8.071.320; 8.030.468; 8.030.451; 8.030.009; 8.030.008; 8.017.751; 7.968.693; 7.939.671; 7.939.276; 7.932.058; 7.927.823; 7.915.003; 7.883.856; 7.816.093; 7.811.788; 7.794.959; 7.785.802; 7.776.561; 7.736.862; 7.723.481; 7.723.051; 7.718.383; 7.704.698; 7.638.289; 7.517.972; 7.407.765; 7.399.601; 7.396.651; 7.393.654; y 7.022.488.

35 Hasta la fecha, se sabe que 23 genes T2R humanos son funcionales y han sido desorfanados por diversos grupos, incluido el presente cesionario Senomyx Inc. Se han utilizado procedimientos de cribado de alto rendimiento para identificar compuestos que activan o modulan, preferiblemente bloquean, el sabor amargo provocado por la interacción de ligandos amargos específicos y hT2Rs. Los bloqueadores hT2R son útiles como posibles aditivos para la incorporación en diversos alimentos, bebidas, nutraceuticos, medicamentos y otros comestibles.

45 Por ejemplo, en la solicitud U.S. No. 10/191,058, el presente cesionario utilizó ensayos de cribado de alto rendimiento para descubrir ligandos amargos que activan específicamente diferentes T2Rs humanos. Además, en la solicitud U.S.

Ser. No. 11/455,693, el presente cesionario identificó además ligandos amargos que activan específicamente otros T2Rs humanos.

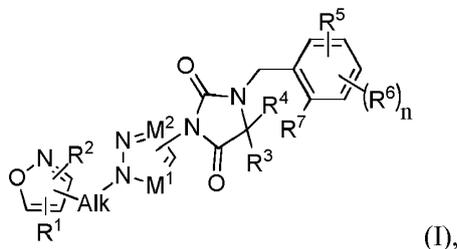
Además, en la publicación de solicitud internacional No. WO 2011/106114 de Karanewsky et al., Asignada a Senomyx, los solicitantes describieron la identificación y síntesis de muchos compuestos antagonistas amargos. Además, esta solicitud PCT divulgó un medio para la síntesis de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas por el esquema sintético representado esquemáticamente en Figura 1 (WO 2011/106114) ("Solicitud '114 PCT"). El procedimiento sintético divulgado en la Solicitud PCT '114 difiere del procedimiento sintético que es en parte el foco de esta solicitud PCT. Este procedimiento previo incluyó un número de etapas y, en particular, incluyó una etapa que dio como resultado la formación de *N*-bencilglicina éster 4'a; *N*-alquilación de un 4-carboxipirazol 5'a; preparación *in situ* de isocianato 10'a mediante un reordenamiento de Curtius; detención del intermedio 10'a con éster 4'a y ciclación para formar la fracción de hidantoína (11'a), y finalmente desprotección del silil éter fenólico y recristalización a partir de etanol dando como resultado la formación del compuesto mencionado en la Figura 1 como 12'a.

Si bien este procedimiento sintético es útil, tiene características que pueden ser problemáticas, especialmente en cuanto a su uso para la síntesis a gran escala. Por ejemplo, este procedimiento de síntesis implica el uso de hidrazina peligrosa. Además, el procedimiento incluye un reordenamiento de Curtius que potencialmente presenta problemas de seguridad asociados con la liberación incontrolada de nitrógeno (Lieber et al., "Carbamoyl Azides", Chem. Rev., 65 (3): 377-384 (1965); Anon., Sichere Chemiarb., 1984, 36, 143-144). Por lo tanto, en parte con base en estas características desventajosas, existe la necesidad de procedimientos mejorados para la síntesis de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas, especialmente procedimientos que son adecuados para la síntesis a gran escala de estos compuestos. La presente invención logra estos objetivos.

Sumario de la invención

Con ese fin, la presente invención generalmente se refiere al desarrollo de procedimientos mejorados para sintetizar 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas, preferiblemente compuestos de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas que poseen propiedades antagonistas del sabor amargo.

Un aspecto más específico de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



o una sal u óxido del mismo,

en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

R⁶ se selecciona independientemente en cada ubicación del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilalarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

o R⁴ y R⁷ pueden combinarse para formar -(CH₂)_m;

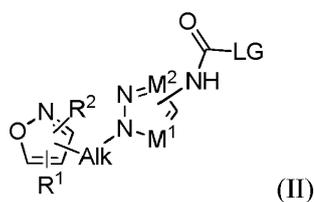
5 PG es un grupo protector seleccionado independientemente del grupo que consiste en tetrahidropiraniolo (THP), metoximetilo (MOM), sililo y bencilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

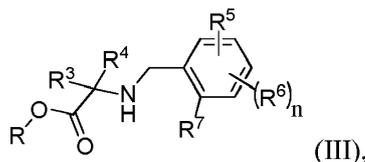
m es 0 o 1;

comprendiendo dicho procedimiento:

10 tratar un primer compuesto intermedio de fórmula (II) en la que LG es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo y O-heteroarilo, y Alk, M¹, M², R¹, y R² se definen supra:

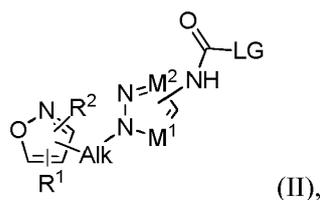


en la que el tratamiento comprende hacer reaccionar el primer intermedio con un segundo intermedio de fórmula (III):



15 en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos que los definidos supra bajo condiciones efectivas para formar el compuesto de fórmula (I).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II):



20 en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido; y

LG se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilo halogenado y halo,

30 o un óxido del mismo, una sal del mismo, o un solvato del mismo, del mismo, preferiblemente un óxido, sal o solvato adecuado para consumo animal o humano.

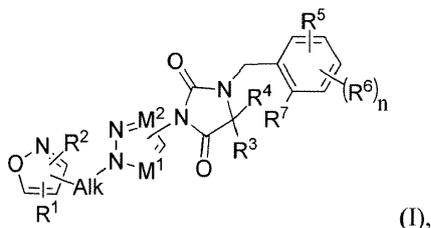
Los compuestos sintetizados de acuerdo con la invención, por ejemplo, compuestos antagonistas amargos, se pueden incorporar en las composiciones deseadas, por ejemplo, composiciones para consumo humano o animal, por ejemplo, alimentos, bebidas, nutracéuticos, medicamentos y otros comestibles. Además, la presente divulgación se refiere además a composiciones que contienen compuestos producidos de acuerdo con la invención, por ejemplo, composiciones adecuadas para consumo humano o animal, por ejemplo, alimentos, bebidas, nutracéuticos, medicamentos y otros comestibles producidos por tales procedimientos.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 representa esquemáticamente el procedimiento actual para sintetizar 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas.
- La Figura 2 muestra el procedimiento mejorado para sintetizar 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas de acuerdo con la presente invención.
- La Figura 3 representa esquemáticamente la síntesis de un compuesto de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona preferida de acuerdo con la invención.
- La Figura 4 representa esquemáticamente la síntesis de compuesto de (S)-2-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3 (2H, 5H)-diona de acuerdo con la invención.
- La Figura 5 muestra un procedimiento esquemático para sintetizar 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I),

o una sal u óxido del mismo,

en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

R⁶ se selecciona independientemente en cada ubicación del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

o R⁴ y R⁷ pueden combinarse para formar -(CH₂)_m;

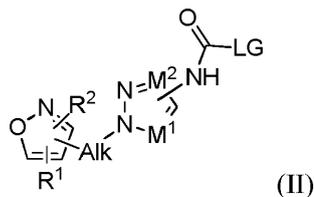
PG es un grupo protector seleccionado independientemente del grupo que consiste en tetrahidropiraniolo (THP), metoximetilo (MOM), sililo y bencilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

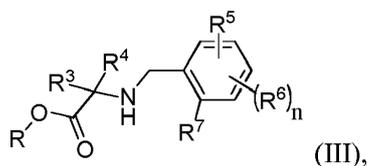
m es 0 o 1;

5 comprendiendo dicho procedimiento:

tratar un primer compuesto intermedio de fórmula (II) en la que LG es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo y O-heteroarilo, y Alk, M¹, M², R¹, y R² se definen supra:



10 en la que el tratamiento comprende hacer reaccionar el primer intermedio con un segundo intermedio de fórmula (III):



en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos que se definen supra

15 bajo condiciones efectivas para formar el compuesto de fórmula (I).

Como se usó anteriormente, y a lo largo de la descripción en este documento, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados. Si no se define otra cosa en el presente documento, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta tecnología. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique otra cosa.

20 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado. Cuando no está restringido de otra manera, el término se refiere a un alquilo de 20 carbonos o menos. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y 3-pentilo.

25 El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático, saturado o insaturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono, y que puede incluir al menos un doble enlace. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclofenilo, anti-biciclopropano y sin-triciclopropano.

30 El término "alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alqueno particulares tienen de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena alqueno lineal. Los grupos alqueno ejemplares incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo e i-butenilo. El término "alqueno" también puede referirse a una cadena de hidrocarburos que tiene de 2 a 6 carbonos que contienen al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

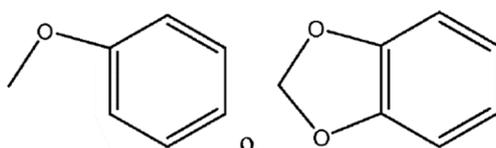
35 El término "alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquino particulares tienen de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa

que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena lineal de alquilo. Los grupos alquilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo y n-pentinilo.

5 El término "arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico (policíclico) de 6 a aproximadamente 19 átomos de carbono, o de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono, e incluye grupos arilalquilo. El sistema de anillo del grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos arilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fenilo, naftilo, azuleno, fenantreno, antraceno, fluoreno, pireno, trifenileno, criseno y naftaceno.

El término "alquilarilo" significa un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Ejemplos incluyen, sin limitación, bencilo y fenetilo.

10 El término "alcoxi" significa grupos de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de los mismos unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi y ciclohexoxi. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. Para los fines de la presente solicitud de patente, alcoxi también incluye metilendioxi y etilendioxi en el que cada átomo de oxígeno está unido al átomo, cadena o anillo del que está pendiente el grupo metilendioxi o etilendioxi para formar un anillo. Así, por ejemplo, fenilo sustituido por alcoxi puede ser, por ejemplo,



El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo en el que el cicloalquilo y el alquilo son como se definen en el presente documento. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento.

20 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" o "alquilo halogenado" significa alquilo tanto ramificado como lineal sustituido con uno o más halógenos, en el que el grupo alquilo es como se describe en el presente documento.

El término "arilalcoxi" significa un grupo arilo unido a un grupo alcoxi.

25 El término "heteroalquilo" o "heteroalqueno" se refiere a alquilo o alqueno, respectivamente, en el que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), cada uno, independientemente uno de otro, se reemplaza con el mismo o con diferentes grupos de heteroátomos o heteroatómicos. De manera similar, "heteroalqueno" o "heteroalqueno" se refiere a alqueno o alqueno, respectivamente, en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), cada uno, independientemente uno de otro, se reemplaza con el mismo o diferentes grupos de heteroátomos o heteroatómicos. Los grupos de heteroátomos o heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH-, y combinaciones de los mismos. Los grupos de heteroátomos y heteroatómicos pueden colocarse en cualquier posición interior del alquilo o alqueno. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -N(R^a)₂-, =N-N=, -N=N-, -N=N-N(R^a)₂-, -P(O)₂-, -POR^a-, -O-P(O)₂-, -SO-, SO₂-, y -Sn(R^a)₂-, donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, un grupo protector.

40 El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 19 átomos en el anillo, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distintos al carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso del sistema de anillos multi-cíclicos, solo uno de los anillos necesita ser aromático para que el sistema de anillos se defina como "heteroarilo". Heteroarilos particulares contienen aproximadamente 5 a 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa, tia o tio antes del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el anillo heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado; el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroarilos representativos incluyen, sin limitación, piridilo, 2-oxo-piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-

cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo estable (radical) de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta solicitud, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico o policíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin limitación, azepinilo, azocanilo, dioxanilo, piranilo, ditianilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirrolidinilo, decahidroisoquinolilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido y tiamorfolinilo sulfona. Heterociclos adicionales y heteroarilos se describen en Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds*, vol. 1-8, Pergamon Press, N.Y. (1984).

El término "heteroarilalquilo" significa un grupo heteroarilo al que está unido un grupo alquilo.

El término "heteroalquilalarilo" significa un grupo heteroalquilo al que está unido un grupo arilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo está reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, S o N).

El término "heterocicloalquilalquilo" significa un grupo heterocicloalquilo al que está unido un grupo alquilo.

El término "grupo saliente" en el presente documento significa un grupo químico fácilmente desplazable con reactivos apropiados bajo condiciones de reacción convencionales compuestas bien conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los grupos lábiles adecuados típicos incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo, O-heteroarilo, -O-CH₂CF₂H, -O-CH₂CCl₂H, -O-CH₂CF₃, and -O-CH₂CCl₃, benzotriazolilo, óxido, haluro, trifluorometilsulfonilo, metilsulfonilo y 4-metil-fenilsulfonilo.

El término "monocíclico" usado en este documento indica una estructura molecular que tiene un anillo.

El término "opcionalmente sustituido" se utiliza para indicar que un grupo puede tener un sustituyente en cada átomo sustituible del grupo (incluyendo más de un sustituyente en un solo átomo), siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y la identidad de cada sustituyente es independiente de los demás. Hasta tres átomos de H en cada residuo se reemplazan con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, carboxilo (también denominado alcoxycarbonilo), carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxilo, benciloxilo o heteroariloxilo. Los átomos "no sustituidos" tienen todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "sustituido" prevé específicamente y permite una o más sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, los expertos en la técnica entienden que los sustituyentes deben seleccionarse de manera que no afecten negativamente a las características útiles del compuesto o interfieran negativamente con su función. Los sustituyentes adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos halo, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxilo o heteroariloxilo, grupos aralquilo o heteroaralquilo, grupos alquilalarilo o alquilheteroarilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos amino, grupos alquilo y dialquilamino, grupos carbamilo, grupos alquilcarbonilo, grupos carboxilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos cicloalquilo, grupos ciano, grupos alquiltio C₁-C₆, grupos arilo, grupos nitro, grupos ceto, grupos acilo, grupos boronato o boronilo, grupos fosfato o fosfonilo, grupos sulfamilo, grupos sulfonilo, grupos sulfino y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "alquilalarilo sustituido", el grupo arilo o el grupo alquilo pueden estar sustituidos, o los grupos arilo y alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Además, en algunos casos, los sustituyentes adecuados pueden combinarse para formar uno o más anillos como son conocidos por los expertos en la técnica.

El término "compuesto", "compuesto de producto" y expresiones equivalentes, pretende abarcar compuestos de fórmula I general como se describe anteriormente en este documento. También se contemplan sales, óxidos y solvatos de los mismos, preferiblemente aquellos adecuados para consumo humano o de mamíferos, por ejemplo hidratos y complejos de inclusión de ese compuesto, donde el contexto lo permite, así como cualquier forma estereoisomérica, o una mezcla de cualquiera de tales formas de ese compuesto en cualquier relación. Los complejos de inclusión se describen en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. 1: 176-177 (1995). Los complejos de inclusión más comúnmente empleados son aquellos con ciclodextrinas, y todos los complejos de ciclodextrina, naturales y sintéticos, están específicamente incluidos en las reivindicaciones. En algunas realizaciones preferidas, los compuestos se proporcionan como la forma de sal. De la misma forma, con respecto a los intermedios, ya sea que ellos mismos sean reivindicados o no, está destinado a abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. En aras de la claridad, las instancias particulares cuando el contexto lo permite a veces se indican en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se pretende excluir otras instancias cuando el contexto así lo permite.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de fórmula I (agregado como un aditivo o modulador de sabor) y al menos un componente que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a cualquier portador, diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, como se describe en el presente documento. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearil etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares y cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como el oleato de etilo. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, dentro del ámbito de un criterio médico sólido, es adecuado para su uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son conmensurables con una relación de beneficio razonable/riesgo.

El término "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" significa formas de dosificación de los compuestos descritos en el presente documento, e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, aerosoles, comprimidos inhalables, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluidas preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., Última edición.

El término "sal" o "sal adecuada para consumo animal o humano" significa derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. En la mayoría de los casos, el término se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de ácido adecuadas para los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, benzenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Cuando los compuestos contienen una cadena lateral ácida, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas para los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Las sales y sales adecuadas para la ingestión de animales o humanos incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas, tales como, sin limitación, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfeniletilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris (hidroximetil) aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, sin limitación, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, sin limitación, zinc; y otras sales metálicas, tales como, sin limitación, hidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico; y también incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales, tales como, sin limitación, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, sin limitación, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos,

ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfinícos y ácidos borónicos. Los enoléteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los enoléteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de una a aproximadamente 2,3 o 4, moléculas de disolvente o agua.

El término "policíclico" o "multi-cíclico" usado en este documento indica una estructura molecular que tiene dos o más anillos, que incluyen, pero no se limitan a, anillos fusionados, puenteados o espiro.

La terminología relacionada con las funciones de "protección", "desprotección" y "protegida" se produce en toda esta solicitud. Tal terminología es bien entendida por los expertos en la técnica y se utiliza en el contexto de procedimientos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante una etapa del procedimiento en el que reaccionaría de otro modo, pero en el que la reacción es indeseable. El grupo protector evita la reacción en esa etapa, pero puede eliminarse subsecuentemente para exponer la funcionalidad original. La eliminación o "desprotección" se produce después de la finalización de la reacción o reacciones en las que la funcionalidad interferiría. Por lo tanto, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como en los procedimientos descritos en este documento, la persona con conocimientos normales puede imaginar fácilmente aquellos grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Los grupos adecuados para ese propósito se discuten en los libros de texto estándar en el campo de la química, tal como Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (1991).

Los compuestos descritos en este documento contienen uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros cis/trans, así como a otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos los tales posibles isómeros así como las mezclas de tales isómeros.

Los compuestos descritos en este documento, y particularmente los sustituyentes descritos anteriormente, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y sus sales aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos utilizados para preparar tales compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

El término "solvato" significa un compuesto, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

El término "solvato" se refiere a un compuesto de fórmula I en estado sólido, en el que las moléculas de un disolvente adecuado se incorporan en la red cristalina. Los disolventes adecuados incluyen etanol y agua. Cuando el agua es el disolvente, el solvato se denomina hidrato. En general, los solvatos se forman disolviendo el compuesto en el disolvente apropiado y aislando el solvato enfriando o usando un antidisolvente. El solvato se seca o es sometido a azeotropía típicamente bajo condiciones ambientales.

Como se usa en el presente documento, el término "análogo de los mismos" en el contexto de los compuestos divulgados en el presente documento incluye diastereómeros, hidratos, solvatos, sales y óxidos de los compuestos.

Esta tecnología también prevé la "cuaternización" de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en este documento. El nitrógeno básico se puede cuaternizar con cualquier agente conocido por los expertos en la técnica, incluidos, por ejemplo, haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos, incluidos dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo que incluyen bromuros de bencilo y fenetilo. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternización.

En la caracterización de algunos de los sustituyentes, se cita que ciertos sustituyentes pueden combinarse para formar anillos. A menos que se indique otra cosa, se pretende que tales anillos puedan exhibir diversos grados de insaturación (desde completamente saturados hasta completamente insaturados), pueden incluir heteroátomos y pueden estar sustituidos con alquilo inferior o alcoxi.

En una realización de la presente invención, alquilo es alquilo C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención, el grupo saliente se selecciona independientemente del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo y O-heteroarilo.

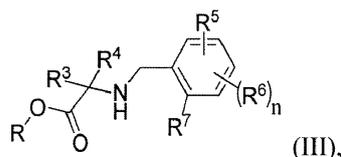
En otra realización de la presente invención, R¹ y R² en la fórmula I se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido y alquilarilo sustituido o no sustituido.

En otra realización más de la presente invención, R¹ y R² en la fórmula I son metilo.

- 5 En los compuestos de fórmulas (I), (Ia)-(Id), (III), (IIIa), (VII) y (VIIa) de acuerdo con la presente invención, el grupo protector se selecciona independientemente del grupo que consiste en tetrahidropiraniolo (THP), metoximetilo (MOM), sililo y bencilo.

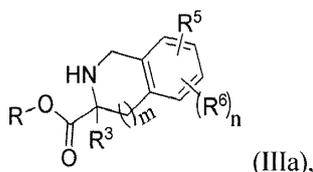
En el procedimiento de la presente invención, el tratamiento incluye hacer reaccionar el primer intermedio con un segundo intermedio de fórmula (III):

10



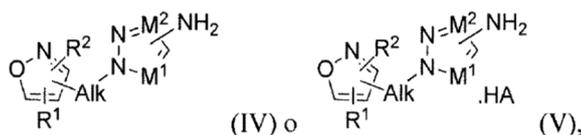
en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, etilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo, y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En una realización adicional de la presente invención, el segundo intermedio tiene una fórmula (IIIa):



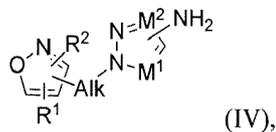
- 15 en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, etilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo, y R³, R⁵, R⁶, m y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En otra realización de la presente invención, el procedimiento incluye además tratar un tercer intermedio de fórmula (IV) o una sal del mismo de fórmula (V):

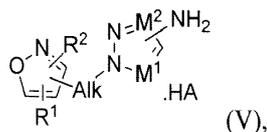


- 20 en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1, bajo condiciones efectivas para formar el primer compuesto intermedio.

En otra realización de la presente invención, el tercer compuesto intermedio es de fórmula (IV):

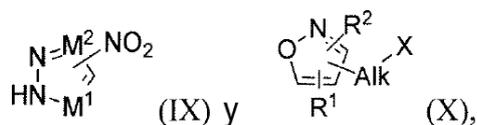


- 25 en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1, se trata con un ácido para formar un compuesto de fórmula (V):

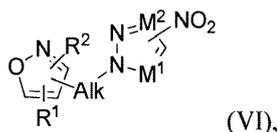


en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1. Los ácidos adecuados de acuerdo con esta realización incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido sulfúrico (H₂SO₄) y ácido trifluoroacético (TFA)

En una realización adicional de la presente invención, el procedimiento incluye además hacer reaccionar

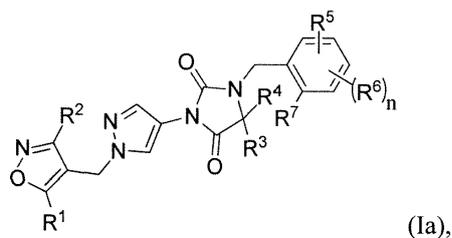


en la que X se selecciona del grupo que consiste en halógeno y -OH y Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1, bajo condiciones efectivas para formar un cuarto intermedio de fórmula (VI):



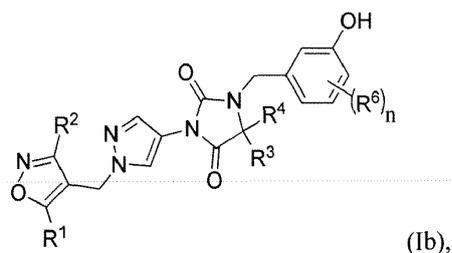
5 en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1, y tratan el cuarto compuesto intermedio con un agente reductor bajo condiciones efectivas para formar el tercer compuesto intermedio. El agente reductor adecuado de acuerdo con esta realización incluye, por ejemplo, hidrógeno en presencia de Pd/C, Pd/C-Et₃SiH, SnCl₂ y Fe.

10 En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula (Ia):



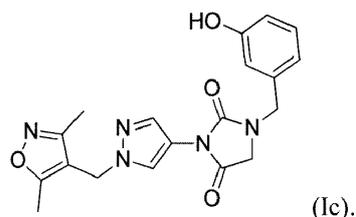
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula (Ib):

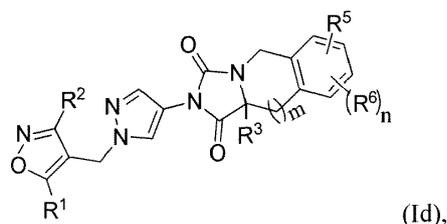


15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula (Ic):



En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula (Id):



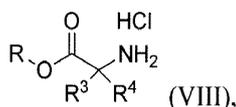
en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁶, m y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En una realización adicional de la presente invención, el procedimiento incluye además proporcionar un compuesto de fórmula (VII):



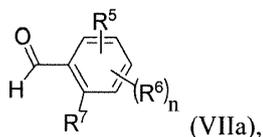
en la que R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1;

proporcionando un compuesto de fórmula (VIII):



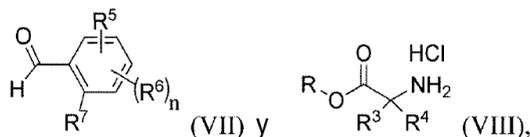
10 en la que R³ y R⁴ son los mismos como se definen en la reivindicación 1; y R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) bajo condiciones efectivas para formar un segundo intermedio de dicha fórmula (III).

En aún otra realización de la presente invención, el procedimiento incluye además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa):



15 en la que R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1, con la condición de que uno o más de los R⁵, R⁶ o R⁷ sean OH; con un agente introductor de grupo protector (PG-Y) bajo condiciones efectivas para formar un compuesto de fórmula (VI). El agente introductor de grupo protector adecuado (PG-Y) de acuerdo con esta realización incluye, por ejemplo, cloruro de metoximetilo (MOMCl), bromuro de metoximetilo (MOMBr), dihidropirano (DHP) y tetrahidro-2H-piran-2-ol.

20 En otra realización de la presente invención, el procedimiento incluye además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII):

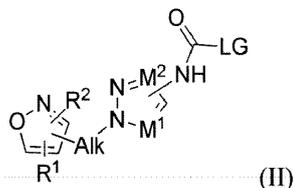


en la que R, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son como se definieron previamente, bajo condiciones efectivas para formar un segundo intermedio representado por la Fórmula (IIIa):



en la que R, R³, R⁵, R⁶, m y n son los mismos como se definieron previamente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

5 M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

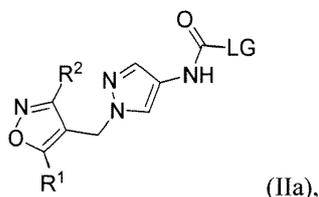
R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido; y

10 LG se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquiarilo, O-alquilo halogenado y halo,

LG is selected from the group consisting of imidazolyl, O-alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, O-alkyaryl, O-halogenated alkyl, and halo,

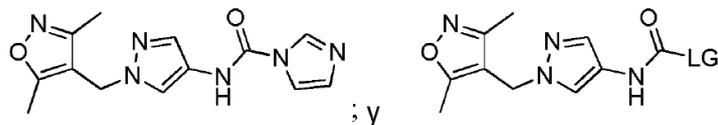
15 o un óxido del mismo, una sal del mismo, o un solvato del mismo, del mismo, preferiblemente un óxido, sal o solvato adecuado para consumo animal o humano.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) está representado por la fórmula (IIa):



en la que LG, R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

En otra realización de la presente invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



20 en la que

LG se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquiarilo, alquilo O-halogenado y halo; o un óxido, sal o solvato del mismo.

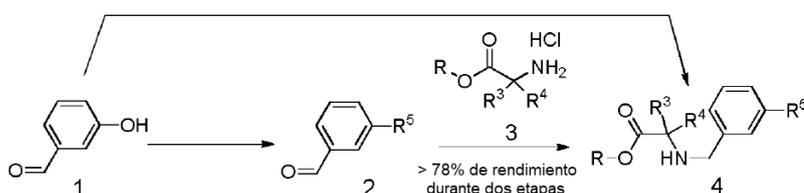
25 La presente divulgación se refiere además a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, preferiblemente uno adecuado para consumo animal o humano, siempre que se prepare o produzca mediante el procedimiento mencionado anteriormente o mediante un equivalente químico obvio del mismo.

La presente divulgación se refiere además a una composición que incluye un compuesto sintetizado de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente o mediante un equivalente químico obvio del mismo.

30 La presente divulgación se refiere además a la composición, en la que el compuesto es (Ia), o una sal, solvato o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para consumo animal o humano.

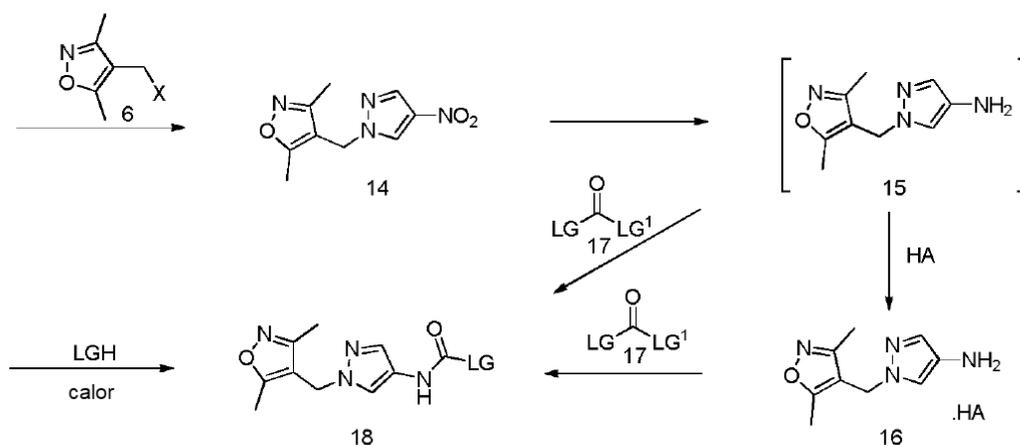
- La presente divulgación se refiere además a la composición, en la que el compuesto es (Ib), o una sal, solvato o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para consumo animal o humano.
- 5 La presente divulgación se refiere además a la composición, en la que el compuesto es (Ic), o una sal, solvato o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para consumo animal o humano.
- La presente divulgación se refiere además a la composición, en la que el compuesto es (Id), o una sal, solvato, o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para consumo animal o humano.
- 10 La composición puede incluir además un portador.
- La composición puede incluir el compuesto en una cantidad efectiva para reducir o aliviar un sabor amargo.
- La concentración del compuesto en la composición puede ser de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 100 ppm.
- 15 Más específicamente, la concentración del compuesto en la composición puede ser de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 25 ppm.
- La composición puede ser un producto alimenticio o de bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un suplemento dietético, un medicamento de venta libre o un producto para el cuidado bucal.
- La composición puede tener un sabor amargo reducido o aliviado en comparación con una composición que no contiene el compuesto, según lo juzgado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores humanos del gusto.
- 20 La composición es preferiblemente para consumo humano o animal.
- La presente divulgación incluye además un procedimiento para alterar o mejorar el sabor de una composición que incluye añadir a la composición al menos un compuesto preparado por el procedimiento de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente o por un equivalente químico obvio del mismo, en una cantidad efectiva para obtener una composición modificada que tenga un sabor alterado o mejorado en relación con una composición de otro modo idéntica que carece del compuesto.
- 25 Específicamente, el procedimiento puede ser para reducir o aliviar el sabor amargo de la composición.
- En el procedimiento, el compuesto puede ser de fórmula (Ia), o una sal, solvato, o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para consumo animal o humano.
- 30 En el procedimiento, el compuesto puede ser de fórmula (Ib), o una sal, solvato o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para el consumo animal o humano.
- En el procedimiento, el compuesto puede ser de fórmula (Ic), o una sal, solvato o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para el consumo animal o humano.
- En el procedimiento, el compuesto puede ser de fórmula (Id), o una sal, solvato, o un equivalente químico obvio del mismo, preferiblemente una sal, solvato o equivalente químico adecuado para el consumo animal o humano.
- 35 Convenientemente, el compuesto se usa en una cantidad efectiva para reducir o aliviar un sabor amargo.
- La composición modificada puede tener un sabor amargo reducido o aliviado en comparación con la composición que no contiene el compuesto preparado por el procedimiento de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente o por un equivalente químico obvio del mismo, según lo juzgado por una mayoría de un panel de al menos ocho probadores humanos del gusto.
- 40 Para generar el éster intermedio de N-bencilglicina (4) (Esquema 1, a continuación), el grupo hidroxilo de 3-hidroxibenzaldehído (1) se protege primero con agentes protectores disponibles comercialmente siguiendo protocolos convencionales para formar el intermedio 2 (Shilin Xu, Xiaoxi Zhuang, Xiaofen Pan, Zhang Zhang, Lei Duan, Yingxue Liu, Lianwen Zhang, Xiaomei Ren, and Ke Ding, "1-Phenyl-4-benzoyl-1H-1,2,3-triazoles as Orally Bioavailable Transcriptional Function Suppressors of Estrogen-Related Receptor α " J. Med. Chem. 56(11):4631-4640 (2013)). El
- 45 último intermedio 2 se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto 3 bajo condiciones de aminación reductora para formar el correspondiente intermedio 4. Alternativamente, el compuesto 1 se hace reaccionar con 3 sin la necesidad de grupos protectores para producir el correspondiente derivado 4 de fenol no protegido (Publicación de Solicitud de Patente U.S. No. 2010/254916 a Karanewsky et al.).

Esquema 1



Para la síntesis del compuesto 18 (Esquema 2, a continuación), el compuesto 13 se hace reaccionar primero con el compuesto 6 bajo condiciones de Mitsunobu o usando carbonato de potasio, carbonato de cesio o cualquier base adecuada en acetona, DMF u otros disolventes apropiados para formar el derivado nitro 14. La subsecuente reducción de 14 se realiza por hidrogenación en presencia de Pd/C u otros agentes reductores que incluyen, pero no se limitan a, SnCl₂ o Fe para proporcionar el compuesto 1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (15) que se acidifica *in situ* con cualquier ácido apropiado tal como HCl, HBr o H₂SO₄ para formar el correspondiente 1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (16). El uso de algunas combinaciones de reactivos como Pd/C y trietilsilano reduce significativamente el tiempo necesario para completar la reducción de 14. El uso de estas combinaciones de reactivo también minimiza la formación de producto secundario y, por lo tanto, mejora la manipulación de reacción y el rendimiento de 15 y su sal 16. El compuesto 16 puede tratarse con diversas bases para generar la base libre 15 seguido de la adición de CDI disponible comercialmente (compuesto 17a, LG = LG¹ = imidazolilo) para formar la imidazolil carboxamida 18a correspondiente (LG = imidazolilo) o cloroformatos y N-oxocarbonato para formar los correspondientes carbamatos 18 (LG = O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo, O-heteroarilo u óxido). Los intermedios 18 también se pueden obtener directamente de 1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (15) sin necesidad de generar el clorhidrato intermedio 16 (Publicación de solicitud internacional No. WO 2011/106114 a Karanewsky et al.). En algunos casos, el compuesto 18 puede precipitarse directamente de la mezcla de reacción y simplemente aislarse por filtración (Esquema 2). La generación del compuesto 18 a partir del compuesto 14 presenta ventajas de seguridad significativas sobre las alternativas informadas previamente, tales como la síntesis de 18 a partir de 9 (Esquema 2) (Publicación de solicitud internacional No. WO 2011/106114 a Karanewsky et al.). De hecho, el reordenamiento de Curtius necesaria para convertir la acil azida 9 a 18 presenta posibles problemas de seguridad asociados con la liberación no controlada de nitrógeno (Lieber et al., "Carbamoyl Azides", Chem. Rev., 65 (3): 377-384 (1965); Anon., Sichere Chemiarb., 1984, 36, 143-144). Desafortunadamente, la síntesis representativa a gran escala informada de (12'a) involucra no solo el uso de hidrazina peligrosa sino también una etapa de reordenamiento de Curtius (Figura 1, Publicación de solicitud internacional No. WO 2011/106114 de Karanewsky et al.).

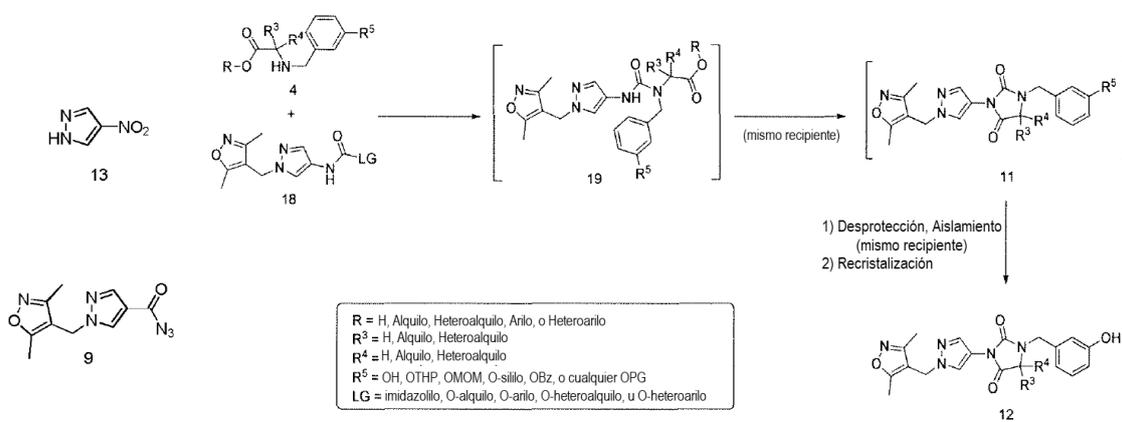
Esquema 2



X = Cl, Br, I, OSO₂R⁸, OH
 R⁸ = Me, p-toluido o cualquier otro sustituyente apropiado
 LG = imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo u O-heteroarilo
 LG¹ = Cl, Br, imidazolilo
 HA = cualquier ácido apropiado

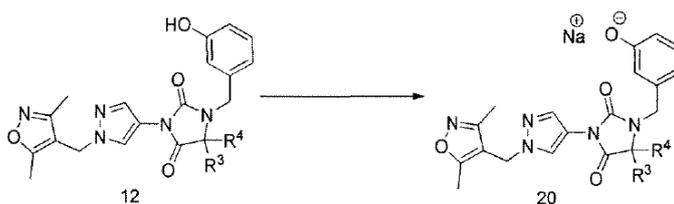
Como se muestra en el Esquema 3, se puede permitir que los compuestos 18 y 4 reaccionen en conjunto en disolventes apropiados tales como DMF, DCM y tolueno con o sin uso de base para formar el intermedio 19. En realizaciones ejemplares, esta reacción se efectúa con calentamiento, es decir, a temperatura elevada (temperatura ambiente hasta 110 °C). Sin embargo, se espera que la formación de 19 y su subsecuente ciclización a la hidantoína 11 protegida se pueda efectuar alternativamente a una temperatura más baja, por ejemplo, a temperatura ambiente o más baja (temperatura ambiente hasta 0 °C). Aunque puede ser necesario calentar, en algunos casos, la formación de 19 y su subsecuente ciclización a la hidantoína protegida 11 se realiza sin problemas incluso a temperatura ambiente y por debajo. La hidantoína protegida 11 puede aislarse o desprotegerse *in situ* para producir el compuesto 12 deseado. Siguiendo la última estrategia *in situ*, la síntesis del intermedio 19 y su conversión secuencial a 12 a través de la hidantoína protegida 11 se realiza de manera muy eficiente en un recipiente. Una simple extracción o precipitación de 12 de la mezcla de reacción seguida por recristalización bien sea a partir de etanol u otros disolventes apropiados proporcionan el compuesto 12 con alto rendimiento y pureza sin ninguna limpieza cromatográfica preliminar.

Esquema 3



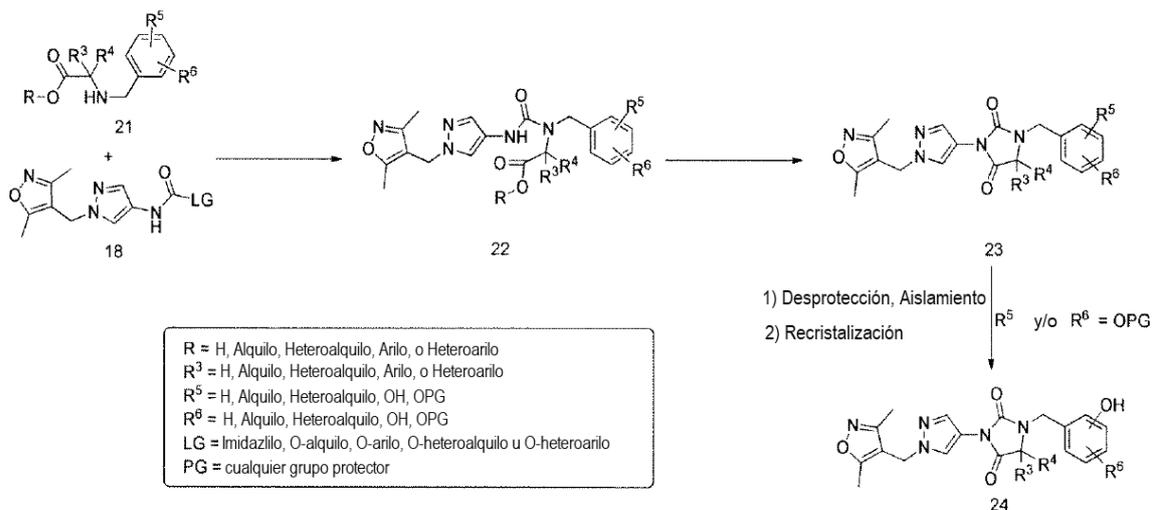
El compuesto 12 reacciona con NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, tert-BuONa y otros complejos de sodio apropiados para las sales de sodio 20 correspondientes. Se pueden obtener otras formas de sal adecuadas del compuesto 12 tales como amonio, potasio, calcio y magnesio usando procedimientos apropiados (Esquema 4).

Esquema 4



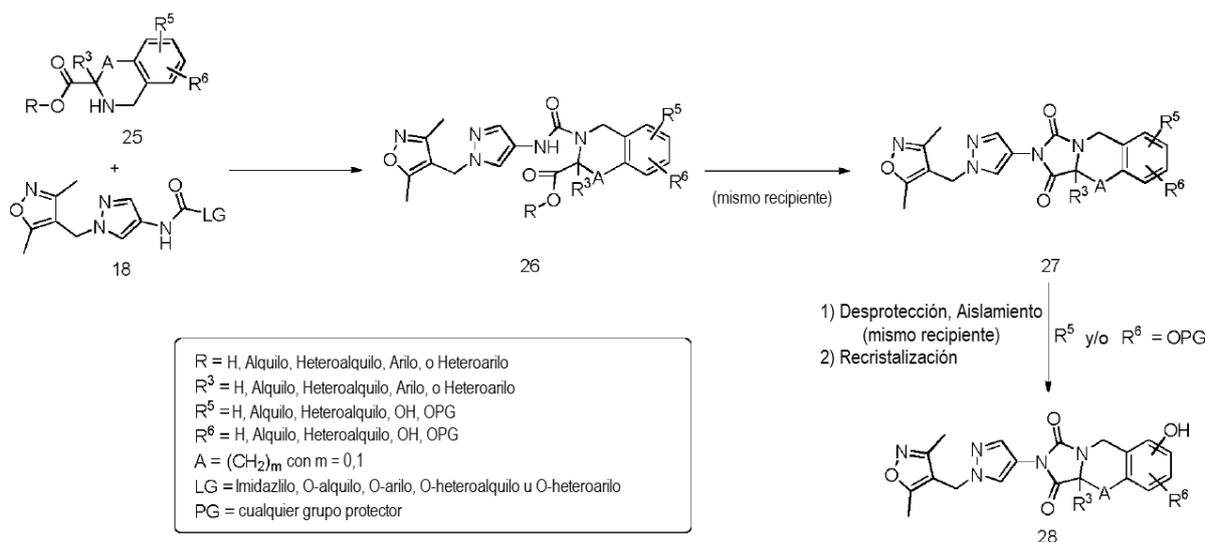
Se representa la preparación de otros 1-bencil-3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-diona mono y poli-sustituidas en el esquema 5. El compuesto 21 reacciona con el compuesto 18 en disolventes apropiados tales como DMF, DCM y tolueno con o sin uso de base para formar el intermedio 22. De nuevo, mientras que en realizaciones ejemplares, esta etapa de síntesis se efectúa mientras se calienta (temperatura ambiente hasta 110 °C), en algunas realizaciones, la formación de 22 y su subsecuente ciclización a la hidantoína 23 se puede efectuar a temperatura ambiente o temperaturas más bajas (temperatura ambiente hasta 0 °C). En el caso de que R⁵ y/o R⁶ sea un fenol protegido, la hidantoína 23 protegida puede aislarse o desprotegerse *in situ* para producir el compuesto 24 deseado. Siguiendo la última estrategia *in situ*, la síntesis del intermedio 22 y su conversión a la hidantoína 23 (o para el análogo de fenol libre 24 a través de la hidantoína 23 protegida) se realiza de manera muy eficiente en un recipiente. Una extracción o precipitación simple de 24 de la mezcla de reacción seguida de recristalización bien sea a partir de etanol u otros disolventes apropiados puede proporcionar el compuesto 24 con alto rendimiento y pureza sin ninguna limpieza cromatográfica preliminar.

Esquema 5



La preparación de 1-bencil-3-(1-((3,5-dimetilsoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-diona policíclica se muestra en el esquema 6. Los bloques 25 de construcción bicíclica reaccionan con el compuesto 18 en disolventes apropiados tales como DMF, DCM y tolueno con o sin uso de base para formar el intermedio 26. Nuevamente, mientras que en realizaciones ejemplares esta etapa de síntesis puede efectuarse mientras se calienta (temperatura ambiente hasta 110 °C), en algunas realizaciones, la formación de 26 y su subsecuente ciclización a la hidantoína tricíclica 27 se puede efectuar a temperatura ambiente o temperaturas más bajas (temperatura ambiente por debajo de 0 °C). En caso de que R⁴ y/o R⁵ sea un fenol protegido, la hidantoína 27 protegida puede aislarse o desprotegerse *in situ* para producir la hidantoína 28 policíclica correspondiente. Siguiendo la última estrategia *in situ*, la síntesis del intermedio 26 y su conversión a la hidantoína 27 policíclica (o el análogo de fenol libre 28 a través de la hidantoína 27 protegida) se realiza de manera muy eficiente en un recipiente. La extracción o precipitación simple de 28 de la mezcla de reacción seguida de recristalización bien sea a partir de etanol u otros disolventes apropiados puede proporcionar el compuesto 28 con alto rendimiento y pureza sin ninguna limpieza cromatográfica preliminar.

Esquema 6



El novedoso procedimiento descrito en este documento se muestra en las Figuras 2, 3, 4 y 5. Este procedimiento permite la síntesis a gran escala de 1-bencil-3-(1-(isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionas sustituidas evitando el uso de hidrazina peligrosa, así como el reordenamiento peligroso de Curtius de acil azida intermedia 9 y 9'a. Además, este procedimiento utiliza bloques de construcción más baratos y mejora el rendimiento general. Las etapas de este procedimiento incluyen: 1) Formación de éster de *N*-bencilglicina IIIb, 4a, 25a o IIIc a partir de 3-hidroxibenzaldehído VIIb o 1, ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, u otro aminoácido

correspondiente, 2) Síntesis de Intermedio II o 18a a través del aminopirazol V o 16a, 3) Una generación en recipiente de le, lc, lf o lg a partir del éster de *N*-bencilglicina IIIb, 4a, 25a, o IIIc y el compuesto II o 18a a través del intermedio 19a, 19b, 26a o 19c y, subsecuentemente, la hidantoína intermedia 11a, 11b, 27a o 11c, 5) Recristalización para proporcionar le, lc, lf o lg puros.

5 Los compuestos sintetizados de acuerdo con la invención se pueden usar para modular, por ejemplo, reducir o aliviar un sabor amargo. Los presentes compuestos pueden reducir o aliviar el sabor amargo en una composición, tal como café, producto con sabor a café o una composición que contiene una proteína de suero, al poner en contacto los presentes compuestos con una composición para formar una composición modificada. En general, los compuestos de la presente divulgación se proporcionan en composiciones, tales como, por ejemplo, una composición ingerible. La
10 composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o bebidas" como "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas", se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, incluidos los sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). El término "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que se afirme que tiene propiedades que promueven la salud y/o previenen enfermedades más allá de la función nutricional básica de suministrar nutrientes), medicamentos farmacéuticos y de
15 venta libre, productos para el cuidado bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos y otros productos para el cuidado personal que tengan un sabor amargo.

La composición ingerible también incluye una composición farmacéutica, medicinal o comestible, o alternativamente en una formulación, por ejemplo, una formulación farmacéutica o medicinal o un producto o formulación de alimentos o bebidas.
20

Estos compuestos y sus sales, preferiblemente deberían ser aceptables como comestibles desde el punto de vista comestible, es decir, considerados adecuados para el consumo en alimentos o bebidas desde la perspectiva de dar a las composiciones comestibles no modificadas un sabor amargo mejorado y/o reducido/aliviado, y no serían significativamente tóxicas ni causarían efectos desagradables o farmacológicos o toxicológicos indeseables en un
25 animal o humano a las concentraciones típicamente bajas que se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

El procedimiento típico para demostrar que un compuesto saborizante es aceptable como comestible es hacer que el compuesto sea probado y/o evaluado por un Expert Panel of the Flavor and Extract Manufacturers Association y que se declara como "Reconocido en general como Seguro" ("GRAS"). El procedimiento de evaluación de FEMA/GRAS para compuestos saborizantes es complejo pero bien conocido por los expertos en las técnicas de preparación de
30 productos alimenticios, como lo comentan Smith et al. en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21," Food Technology, 57(5):46-59 (2003).

Los presentes compuestos también pueden proporcionarse, individualmente o en combinación, con cualquier composición ingerible conocida o descubierta posteriormente. Por ejemplo, la composición ingerible puede ser una
35 composición comestible o una composición no comestible. Por "composición comestible" se entiende cualquier composición que pueda ser consumida como alimento por humanos o animales, incluidos sólidos, gel, pasta, material espumoso, semisólidos, líquidos o mezclas de los mismos. Por "composición no comestible" se entiende cualquier composición destinada a ser consumida o utilizada por humanos o animales no como alimento, incluidos sólidos, gel, pasta, material espumoso, semisólidos, líquidos o mezclas de los mismos. La composición no comestible incluye, pero
40 no se limita a, composición médica, que se refiere a una composición no comestible destinada a ser utilizada por humanos o animales con fines terapéuticos. Por "animal", incluye cualquier animal no humano, tales como, por ejemplo, animales de granja y mascotas.

Por ejemplo, el compuesto se puede agregar a una composición no comestible o producto no comestible, tal como suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que se afirme que tiene propiedades que promueven la salud y/o previenen enfermedades más allá de la función
45 nutricional básica de suministrar nutrientes), medicamentos farmacéuticos y de venta libre, productos para el cuidado bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos y otros productos para el cuidado personal que tienen un sabor amargo.

En general, los productos de venta libre (OTC) y los productos de higiene bucal generalmente se refieren a productos para uso doméstico y/o personal que pueden venderse sin receta y/o sin una visita a un profesional médico. Ejemplos de los productos OTC incluyen, pero no se limitan a, vitaminas y suplementos dietéticos; Analgésicos tópicos y/o anestésicos; Remedios para la tos, el resfriado y la alergia; Antihistamínicos y/o remedios para la alergia; y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y los suplementos dietéticos incluyen, pero no se limitan a, vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos
55 dietéticos, cualquier otro producto relacionado o que proporcione nutrición y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cremas/pomadas/geles tópicos utilizados para aliviar dolores y molestias superficiales o profundas, por ejemplo dolor muscular; gel de dentición; parches con ingrediente analgésico; y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el resfriado y la alergia incluyen, pero no se limitan a, descongestionantes, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, confitería medicada, antihistamínicos y remedios específicos para la tos, el resfriado y la alergia para niños; y productos combinados. Los antihistamínicos y/o los
60

remedios para la alergia incluyen, pero no se limitan a, cualquier tratamiento sistémico para la fiebre del heno, alergias nasales, picaduras y aguijonazos de insectos. Ejemplos de productos de higiene oral incluyen, pero no se limitan a, tiras de limpieza bucal, pasta de dientes, cepillos de dientes, enjuagues bucales/enjuagues dentales, cuidado de dentaduras postizas, ambientadores bucales, blanqueadores de dientes caseros y seda dental.

5 Los presentes compuestos también se pueden agregar a productos o formulaciones de alimentos o bebidas. Ejemplos de formulaciones o productos alimenticios y bebidas incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos, glaseados o esmaltes para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría Sopa, la categoría de Alimentos procesados secos, la categoría Bebidas, la categoría Comida lista, Categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados refrigerados, la categoría de
10 alimentos para tentempiés, la categoría de productos horneados, la categoría de productos de confitería, la categoría de productos lácteos, la categoría de helados, la categoría de reemplazo de comidas, la categoría de pasta y fideos, y la categoría de salsas, aderezos, condimentos, la categoría de alimentos para bebés y/o la categoría de productos para untar.

15 Los presentes compuestos también pueden añadirse a composiciones que comprenden proteínas vegetales y/o no vegetales. Como se usa en el presente documento, el término "proteínas no vegetales" significa cualesquier proteínas, con la excepción de las proteínas vegetales.

Ejemplos de proteínas no vegetales incluyen, pero no se limitan a, proteínas derivadas de la leche (por ejemplo, proteínas de suero, aislados y otros hidrolizados de lácteos tal como los hidrolizados de caseína de la leche). Como se usa en el presente documento, el término "proteínas vegetales" significa cualesquier proteínas de plantas y
20 vegetales que incluye, sin limitación, proteínas de granos (por ejemplo, trigo, maíz, cebada, avena, centeno, mijo y trigo sarraceno); proteínas de nueces (por ejemplo, nueces de Castilla, Castañas de cajú, almendras, pecanas); proteínas de semillas (por ejemplo, girasol, calabaza, cáñamo y lino); proteínas de legumbres (por ejemplo, judías, lentejas y garbanzos (garbanzos)); y proteínas de aislados de arroz y guisantes.

25 En general, la categoría Sopa se refiere a la sopa enlatada/conservada, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para el propósito de esta definición, sopa(s) significa un alimento preparado a partir de carne, pollo, pescado, verduras, granos, frutas y otros ingredientes, cocinado en un líquido que puede incluir piezas visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser transparente (como un caldo) o espeso (como una sopa espesa), suave, en puré o con tropezones, listo para servir, semi-condensado o condensado y puede ser servido caliente o frío, como primer plato o como plato principal de una comida o como tentempié entre comidas (sorbido como una bebida). La
30 sopa se puede usar como ingrediente para preparar otros componentes de comida y puede variar desde caldos (consomé) hasta salsas (sopas a base de crema o queso).

"Categoría de Alimentos Deshidratados y Culinarios" usualmente significa: (i) Productos de ayuda para cocinar tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo caldos concentrados, caldos y productos similares a caldos en cubos prensados, comprimidos o en polvo o forma granulada, que se venden por separado como
35 producto terminado o como ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas de recetas (independientemente de la tecnología); (ii) Productos de soluciones de comida tales como: sopas deshidratadas y secas por congelación, incluidas las mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas deshidratadas listas para cocinar, preparaciones deshidratadas o ambientales de platos preparados, comidas y platos individuales, incluidas pastas, platos de patata y arroz; y (iii) Productos para aderezar comidas tales como: condimentos, marinados, aderezos para ensaladas, espolvoreado para ensaladas, salsas, empanizado, mezclas para rebozar, productos para
40 untar estables, salsas para barbacoa, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, incluidas las mezclas de recetas para ensaladas, vendidas como producto terminado o como ingrediente dentro de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

45 La categoría de Bebidas usualmente significa bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, que incluyen, pero no se limitan a, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas listas para tomar, formulaciones de concentrados líquidos para preparar bebidas tales como bebidas de soda y y mezclas precursoras de bebidas en polvo seco. La categoría de bebidas también incluye bebidas alcohólicas, refrescos, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero no se limitan a, cerveza, sidra/perry, bebidas alcohólicas saborizadas, vino y licores. Los refrescos incluyen, pero no se limitan a, carbonatos, tales como
50 carbonatos colas y no cola; zumos de frutas, tales como zumos, néctares, bebidas de zumos y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua de manantial y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o sin gas e incluyen bebidas deportivas, energéticas o elixir; concentrados, tales como concentrados líquidos y en polvo en una medida lista para beber. Las bebidas calientes incluyen, pero no se limitan a, tal café, como café fresco, instantáneo y combinado; té, tal como té negro, verde, blanco, oolong y
55 saborizado; y otras bebidas calientes, incluidos polvos, gránulos, bloques o tabletas a base de sabor, malta o vegetales mezclados con leche o agua.

La categoría de Comida en Tentempiés se refiere en general a cualquier alimento que puede ser una comida informal ligera, que incluye, pero no se limita a, tentempiés y tentempiés en barra. Ejemplos de tentempiés incluyen, pero no se limitan a, tentempiés de frutas, hojuelas/patatas fritas, tentempiés extrudidos, tortillas/hojuelas de maíz, palomitas

de maíz, pretzels, nueces y otros tentempiés. Ejemplos de tentempiés en barra incluyen, pero no se limitan a, barras de granola/muesli, barras de desayuno, barras energéticas, barras de frutas y otros tentempiés en barra.

5 La categoría de Productos Horneados se refiere en general a cualquier producto comestible cuyo procedimiento de preparación implica exposición al calor o luz solar excesiva. Ejemplos de productos horneados incluyen, pero no se limitan a, pan, bollos, galletas, magdalenas, cereales, hojaldres de tostadora, hojaldres, obleas, tortillas, galletas, pasteles, roscas, tartas, quiches, pasteles, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de los mismos.

La categoría de Helados se refiere en general a postres congelados que contienen crema y azúcar y saborizantes. Ejemplos de helado incluyen, pero no se limitan a: helado de máquina; helado para llevar a casa; yogurt helado y helado artesanal; helados a base de avena, judías (por ejemplo, judías rojas y judías mungo) y arroz.

10 La categoría de Confitería se refiere en general a productos comestibles que son dulces al gusto. Ejemplos de confitería incluyen, pero no se limitan a, dulces, gelatinas, confitería de chocolate, confitería de azúcar, chicle, cualquier combinación de productos.

15 La categoría de Reemplazo de comidas se refiere en general a cualquier alimento destinado a reemplazar las comidas normales, particularmente para personas que tienen problemas de salud o estado físico. Ejemplos de reemplazo de comidas incluyen, pero no se limitan a, productos adelgazantes y productos de convalecencia. La categoría Comida lista se refiere en general a cualquier alimento que se pueda servir como comida sin una preparación o procesamiento extensivo. La comida preparada incluye productos que el fabricante les ha agregado "habilidades" de recetas, lo que resulta en un alto grado de preparación, finalización y conveniencia. Ejemplos de comida preparada incluyen, pero no se limitan a, comidas preparadas enlatadas/en conserva, congeladas, secas y refrigeradas; mezclas para la cena; 20 pizza congelada; pizza fría y ensaladas preparadas.

La categoría de Pasta y Fideos incluye pastas y/o fideos que incluyen, pero no se limitan a, pasta enlatada, seca y fría/fresca; y fideos simples, instantáneos, refrigerados, congelados y en tentempiés.

25 La categoría de Alimentos Enlatados/Conservados incluye, pero no se limita a, carne enlatada/conservada y productos cárnicos, pescado/mariscos, verduras, tomates, judías, frutas, comidas preparadas, sopas, pastas y otros alimentos enlatados/conservados.

La categoría de Alimentos Procesados Congelados incluye, pero no se limitan a, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas, pescado/mariscos procesados, vegetales procesados, sustitutos de la carne, patatas procesadas, productos de panadería, postres, comidas preparadas, pizza, sopa, fideos y otros alimentos congelados

30 La categoría de Alimentos Procesados Secos incluye, pero no se limitan a, arroz, mezclas de postres, comidas preparadas secas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos simples y fideos instantáneos.

La categoría de Alimentos Procesados Refrigerados incluye, pero no se limita a, carnes procesadas refrigeradas, productos procesados de pescado/mariscos, kits de almuerzo, frutas frescas cortadas, comidas preparadas, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta fresca y fideos.

35 La categoría de Salsas, Aderezos y Condimentos incluye, pero no se limita a, pastas y purés de tomate, cubos de caldo/reducción, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas de base, salsas para pasta, salsas húmedas/para cocinar, salsas secas /mezclas en polvo, salsa de tomate, mayonesa, mostaza, aderezos para ensaladas, vinagretas, salsas, productos en escabeche y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría de Alimentos para Bebés incluye, pero no se limita a, fórmula a base de leche o judías; y preparados, secos y otros alimentos para bebés.

40 La categoría de Untables incluye, pero no se limita a, mermeladas y conservas, miel, productos para untar de chocolate, productos para untar a base de nueces y productos para untar a base de levadura.

La categoría de Productos Lácteos se refiere en general al producto comestible producido a partir de leche de mamífero. Ejemplos de productos lácteos incluyen, pero no se limitan a, consumo de bebidas lácteas, queso, yogurt y bebidas de leche agria y otros productos lácteos.

45 Ejemplos adicionales para composición comestible, particularmente productos alimenticios y de bebidas o formulaciones, se proporcionan como sigue. Las composiciones comestibles ejemplares incluyen una o más golosinas, golosinas de chocolate, tabletas, barras de chocolate, caramelos/caramelos blandos embolsados, surtidos en caja, surtidos en caja estándar, miniaturas envueltas en espiral, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, 50 otras golosinas de chocolate, mentas, mentas estándar, mentas de energía, dulces hervidos, pastillas, gomas, gelatinas y masticables, tofes, caramelos y turroneos, golosinas medicadas, piruletas, regaliz, otras golosinas azucaradas, goma, goma masticable, goma azucarada, goma sin azúcar, goma funcional, chicle, pan, pan empacado/industrial, pan sin empacar/artesanal, hojaldres, pasteles, pasteles empacados/industriales, pasteles sin empacar/artesanales, galletas, galletas recubiertas de chocolate, galletas en sándwich, galletas rellenas, galletas y galletas saladas sabrosas, sustitutos del pan, cereales para el desayuno, cereales listos para comer, cereales para el

desayuno familiar, hojuelas, muesli, otros cereales, cereales para el desayuno de los niños, cereales calientes, helados, helado de máquina, helado de leche de una sola porción, helado de agua de una sola porción, helado de leche de paquete múltiple, helado de agua de paquete múltiple, helado para llevar a casa, helado de leche para llevar a casa, postres de helado, helado a granel, helado de agua para llevar a casa, yogur congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera/fresca pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche de larga vida/UAT, leche entera larga vida/UAT, leche semidesnatada larga vida/ UHT, leche sin grasa de larga vida/ UHT, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada simple, con sabor, funcional y otras leches condensadas, bebidas de leche con sabor, bebidas de leche solo con sabor lácteo, Bebidas lácteas saborizadas con zumo de frutas, leche, bebidas de leche agria, bebidas lácteas fermentadas, blanqueadores de café, leche en polvo, bebidas lácteas saborizadas en polvo, crema, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no para untar, queso sin procesar, queso sin procesar para untar, queso duro, queso duro empacado, queso duro sin empacar, yogur, yogur simple/natural, yogur saborizado, yogur con fruta, yogur probiótico, yogur para beber, yogur regular para beber, yogur probiótico para beber, postres fríos y estables, postres a base de lácteos, postres a base de tentempiés refrigerados, queso fresco y quark, queso fresco simple y quark, queso fresco saborizado y quark, queso salado fresco y quark, tentempiés dulces y salados, tentempiés de frutas, hojuelas/patatas fritas, tentempiés extrudidos, tortilla/hojuelas de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros tentempiés dulces y salados, tentempiés en barra, barras de granola, barras para desayuno, barritas energéticas, barritas de frutas, otros tentempiés en barra, productos sustitutivos de comidas, productos adelgazantes, bebidas de convalecencia, comidas preparadas, comidas preparadas enlatadas, comidas preparadas congeladas, comidas preparadas secas, comidas preparadas refrigeradas, mezclas para cenar, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta refrigerada/fresca, fideos, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos para taza/bol, fideos instantáneos de bolsa, fideos refrigerados, tentempiés en fideos, comida enlatada, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/mariscos enlatados, vegetales enlatados, tomates enlatados, judías enlatadas, fruta enlatada, comidas preparadas enlatadas, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, pollo procesado congelado, pescado/mariscos procesados congelados, vegetales procesados congelados, sustitutos de carne congelados, patatas congeladas, hojuelas de patata horneadas, otros productos de patata horneados, patatas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas preparadas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas de postres, comidas preparadas secas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos de taza/bol, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, pescado/mariscos refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado rebozado refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, comidas preparadas refrigeradas, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta fresca/refrigerada, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas para untar, aceites y grasas para untar funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubitos de caldo/reducción, cubitos de reducción, gránulos de salsa, reducciones y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas base, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en polvo, salsa de tomate, mayonesa, mayonesa regular, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas regulares, aderezos para ensaladas bajos en grasa, vinagretas, salsas para inmersión, productos encurtidos, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos para bebés, fórmulas lácteas, fórmulas lácteas estándar, fórmulas lácteas de seguimiento, fórmulas lácteas para infantes, fórmulas lácteas hipoalergénicas, alimentos preparados para bebés, alimentos secos para bebés, otros alimentos para bebés, productos para untar, mermeladas y conservas, miel, productos para untar de chocolate, productos para untar a base de nueces y productos para untar a base de levadura. Las composiciones comestibles ejemplares también incluyen productos de confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, tentempiés dulces y salados, tentempiés en barra, productos sustitutivos de comidas, comidas preparadas, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites, y grasas, alimentos para bebés o productos para untar o una mezcla de los mismos. Las composiciones comestibles ejemplares también incluyen cereales para el desayuno, bebidas o composiciones concentradas sólidas o líquidas para preparar alimentos y bebidas, a fin de reducir o aliviar el sabor amargo en los alimentos y bebidas.

La concentración del presente compuesto necesaria para modular o reducir el sabor amargo de la composición ingerible dependerá, por supuesto, de muchas variables, incluido el tipo específico de la composición ingerible y sus diversos otros ingredientes, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y las condiciones de salud de diverso seres humanos que prueban las composiciones y el efecto subjetivo del compuesto particular en el sabor de tales compuestos quimiosensoriales.

Los presentes compuestos pueden usarse en composiciones farmacéuticas como un modulador del sabor, tal como un bloqueador del sabor amargo. En otras palabras, los presentes compuestos pueden usarse para modular el sabor o gusto de las composiciones farmacéuticas. En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas se administran a un paciente por vía oral en una forma de dosificación de sólido, semisólido, líquido o mezclas de los mismos.

En las composiciones farmacéuticas, el presente compuesto se puede mezclar con otros ingredientes que incluyen el ingrediente terapéuticamente activo y los vehículos farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de un vehículo farmacéuticamente aceptable es el agua. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos.

Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen, sin limitación, excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propileno, glicol, agua y etanol. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación pueden fabricarse mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos de la presente divulgación en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración seleccionada. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una composición a base de hierbas, tal como la medicina tradicional China (MTC).

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, aerosoles, aspersiones, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. En algunos ejemplos, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald et al., Patente U.S. No. 5.698.155). Se han descrito otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, vigésima edición, 2000).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionalmente, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o los agentes colorantes y conservantes de cereza, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al paladar.

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

Para la administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, etc. formuladas de manera convencional.

Las formulaciones de fármacos líquidos adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de aspersion líquida y dispositivos de aerosol EHD típicamente incluirán un compuesto de la presente divulgación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarburo. Opcionalmente, se puede agregar otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de compuestos de la presente divulgación. Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros procedimientos para formular soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuados para su uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, Patente U.S. No. 5.112.598; Biesalski, Patente U.S. No. 5.556.611).

Típicamente, al menos una cantidad moduladora del sabor/gusto amargo o una cantidad que potencia el sabor/gusto amargo de uno o más del presente compuesto se agregará a la composición ingerible de tal manera que la composición ingerible modificada con sabor amargo tenga un sabor amargo reducido en comparación con el composición ingerible preparada sin los compuestos de la presente divulgación, según lo juzgado por seres humanos o animales en general, o en el caso de pruebas de formulaciones, según lo juzgado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores humanos del gusto, a través de procedimientos comúnmente conocidos en el campo. Para modular, reducir o aliviar, el sabor amargo u otras propiedades gustativas de otros saborizantes naturales o sintéticos, y las composiciones elaboradas a partir de los mismos, típicamente se requeriría un rango amplio sino también bajo, de concentraciones de los compuestos o entidades de la presente divulgación, es decir, de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o rangos alternativos más estrechos de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,02 ppm a aproximadamente 2 ppm, o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 1 ppm.

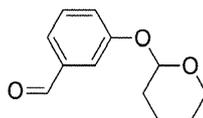
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos a continuación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones de la presente invención, pero de ninguna manera pretenden limitar su ámbito.

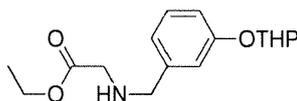
A menos que se indique otra cosa, los reactivos y disolventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker a 400 MHz. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en hercios. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. La LC-MS se realizó utilizando un modelo LC/MS Agilent 1100 Series 1956x con fuente de modo mixto. El MSD estaba en modo BARRIDO y el UV se ajustó a 230 nm. El volumen de inyección por inyección fue de 2 microlitros. El disolvente A es agua + 0,05 % de TFA y el disolvente B es 100 % de acetonitrilo. El gradiente descrito en Tiempo (min)/ % B/Flujo fue 0,00/10/2,500, 0,70/100/2,500, 1,05/100/4,500, 1,70/100/4,500 y 1,75/10/2,500.

Ejemplo 1 - Preparación de 3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)benzaldehído (2a)



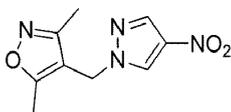
Se trataron 3-hidroxibenzaldehído (1) (12,00 g, 98,26 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (13,00 g, 154,50 mmol) en DCM anhidro (250 ml) con ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (1,00 g) y mientras se agitaba, se añadió piridina (2 ml) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla cruda se lavó tres veces con agua y tres veces con NaOH 2N. La mezcla se lavó luego con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto (2a) como un aceite de color amarillo (16,62 g, 80,60 mmol, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,27-1,97 (m, 6H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 5,56 (br. T, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 9,95 (s, 1H).

Ejemplo 2 - Preparación de 2-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)encil)amino)acetato de etilo (4a)



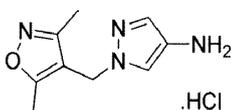
Se trató 3-((Tetrahydro-2H-piran-2-il) oxi)benzaldehído (2a) (16,00 g, 77,60 mmol) en etanol anhidro (250 ml) con clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (3a) (11,40 g, 81,50 mmol) y Et_3N (8,29 g, 11,43 ml, 82,00 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se trató en porciones (~ 4 min) con $NaBH_4$ (6,00 g). Después de agitar durante 1 h, la reacción se trató en porciones (~ 4 min) con más $NaBH_4$ (5,74 g) para un total de (11,74 g, 310,32 mmol, 4 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y los materiales volátiles se eliminaron bajo vacío a ~ 45 °C. El residuo se trató con agua (200 ml) y EtOAc (300 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó en una columna de sílica gel para producir etil 2-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi)encil)amino)acetato (4a) como un aceite de color amarillo (21,9 g, 74,65 mmol, 96 %). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15-1,95 (m, 6H), 2,42 (br. S, 1H), 3,28 (br. S, 2H), 3,45-3,58 (m, 1H), 3,67 (br. S, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,44 (br. T, J = 3,2 Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,21 (*pseudo* t, J = 8,0 Hz, 1H). LC/MS; [M + H] 294,10.

Ejemplo 3 -- Preparación de 3,5-dimetil-4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)isoxazol (14)



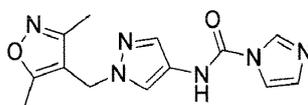
Se trataron 4-nitro-1H-pirazol (13) (19,42 g, 171,72 mmol) y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol (6a) (25,00 g, 171,72 mmol) en acetona (300 ml) con K_2CO_3 (26,11 g, 188,92 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 85 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con agua (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo y hexanos para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó con hexanos. El producto sólido se secó a alto vacío para proporcionar 3,5-dimetil-4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil) isoxazol (14) (34,30 g, 154,37 mmol, 90 %). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,99 (s, 1H). LC/MS; [M + H] 223,10.

Ejemplo 4 -- Preparación de clorhidrato de 1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (16a)



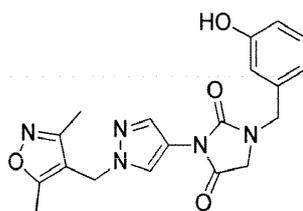
El 3,5-dimetil-4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)isoxazol (14) (5,00 g, 22,50 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se trató con Pd al 10 %/C (100 mg, 0,42 mol % de Pd) y la mezcla se purgó con N₂. Se cargó trietilsilano (Et₃SiH, 25 ml, 18,20 g, 171,24 mmol, 7,61 equiv.) en un embudo de adición equipado con un globo de N₂ ligeramente lleno y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción sin usar un baño de enfriamiento, pero al mismo tiempo asegurándose de que la temperatura se mantuviera por debajo de 45 °C. Se observó burbujeo de la mezcla de reacción. Después de completar la adición de Et₃SiH, la agitación continuó durante aproximadamente 1 hora y 45 minutos y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. En este punto, el burbujeo había cesado. Se cargó una solución de HCl (1,25 M en MeOH, 45 ml, 2,5 equiv.) en el embudo de adición y se añadió gota a gota a 0 °C a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la agitación continuó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se filtró luego a través de celite. El filtrado metanólico (~ 200 ml) se concentró hasta aproximadamente 50 ml de mezcla residual y se diluyó con tolueno anhidro (150 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 30 ~min. Después de enfriar hasta TA, el precipitado se filtró, se lavó con tolueno y subsecuentemente con MTBE. El sólido se recolectó y se secó bajo vacío para proporcionar 4,97 g (21,69 mmol, 96,4 %) del compuesto deseado (16a) como sal de HCl. 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,14 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,54 (d, j = 0,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 10,23 (s, 3H).

Ejemplo 5 -- Preparación de N-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (18a)



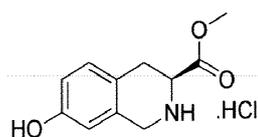
Se trató hidrocloreto de 1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (16a) (4,50 g, 19,68 mmol) en agua (10 ml) con solución de NaOH 5N hasta pH 7,5. La solución se extrajo luego con EtOAc (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se secó bajo vacío y el residuo se evaporó tres veces a partir de ACN anhidro y, finalmente, se secó durante la noche bajo vacío para dar 3,16 g (16,44 mmol, 84 %) de la base libre como un material de color marrón claro. Este material (3,10 g, 16,13 mmol) se disolvió en ACN anhidro (60 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató en pequeñas porciones durante aproximadamente 1 minuto con CDI (3,93 g, 24,19 mmol, es preferible una botella recién abierta). Después de completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento. La solución se volvió homogénea, pero se formó una suspensión sólida menos de 10 minutos después de la eliminación del baño de enfriamiento. La reacción se agitó, vigorosamente, durante una noche a TA, se enfrió hasta 10 °C, se filtró y el sólido se lavó con ACN anhidro preenfriado. El sólido se recolectó y se secó bajo vacío para producir el compuesto (18a) (4,25 g, 14,85 mmol, 92 %) como un polvo blanco. El rendimiento combinado para la base libre y la reacción subsecuente con CDI es del 78 %. 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,15 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,75 (*pseudo t*, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,32 (*pseudo t*, J = 1,2 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H).

Ejemplo 6 -- Preparación de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona (1c)



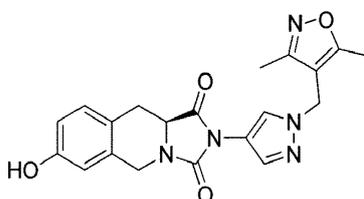
Una mezcla de N-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (18a) (4,20 g, 14,67 mmol, 1 equiv.) y 2-((3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)bencil)amino)acetato de etilo (4a) (4,52 g, 15,40 mmol, 1,05 equiv.) en DMF anhidro (30 ml) se agitó a TA hasta que la LC-MS indicó un consumo completo del compuesto-18a y la formación del intermedio de urea (~4h). Típicamente, la muestra de LC-MS se disolvió en MeOH y el compuesto 18a sin reaccionar se pudo observar bien sea directamente o como derivado de metil-carbamato. La reacción se trató con amoníaco (solución 7N en MeOH, 1 ml) y el recipiente de reacción con capa del tabique se agitó a temperatura ambiente hasta que la LC-MS indicó la ciclización completa de la urea intermedia a la hidantoína protegida (~1h). El producto de reacción se trató subsecuentemente gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (8 ml, 5 equiv.) y se agitó hasta la desaparición completa del intermedio de hidantoína para formar el compuesto deseado (3 h). La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo vacío a 40 °C para dar el sólido residual que se recrystalizó a partir de etanol a 4 °C durante la noche para dar 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona (1c) como un sólido blanco (4,74 g, 12,43 mmol, 85 %). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,15 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,65-6,76 (m, 3H), 7,1-7,18 (m, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H). LC/MS: [M + H] 382,1.

Ejemplo 7 -- Preparación de clorhidrato de (S)-metil 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato (25a)



Se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 1,64 g, 13,78 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a metanol anhidro (10 ml). Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (1,00 g, 5,17 mmol) y la mezcla se calentó lentamente hasta reflujo y se agitó durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se agitó durante la noche y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado (25a) como un polvo blanco con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 3,02 (dd, $J = 11,2, 16,4$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 5,2, 16,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,24 (*pseudo t*, $J = 16,8, 18,4$ Hz, 2H), 4,49 (dd, $J = 5,2, 11,2$, Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,03 (br. S, 1H). LC/MS: $[\text{M} + \text{H} - \text{Cl}]$ 208,1.

10 **Ejemplo 8 -- Preparación de (S)-2-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3(2H,5H)-diona (If)**

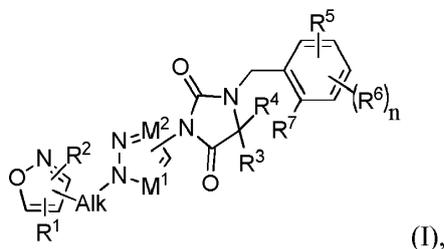


Se añadió *N*-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (18a) (117,5 mg, 410,36 μmol , 1 equiv.) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de clorhidrato de 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (25a) (105 mg, 430,88 μmol , 1,05 equiv.) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (DIEA) (192 μl , 985,02 μmol , 2,4 equiv.) en DMF anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante otros 90 minutos y se diluyó con agua (1 ml). La mezcla se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 2 M de HCl. Se añadió agua (10 ml) y la suspensión se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para dar (S)-2-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-10,10a-dihidroimidazo [1,5-b] isoquinolin-1,3 (2H, 5H)-diona (If) como un polvo blanquecino (159 mg, 404,2 μmol , 98,5 %). ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 2,15 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,85 (dd, $J = 11,6, 15,2$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 4,8, 15,2$ Hz, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,79 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,59-6,71 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), LC/MS: $[\text{M} + \text{H}]$ 394,1.

25 Las realizaciones de esta invención se describen en este documento, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden hacerse evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



o una sal u óxido del mismo,

5 en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

10 R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

15 R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

R⁶ se selecciona independientemente en cada ubicación del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilarilo sustituido o no sustituido, -OH y -OPG;

o R⁴ y R⁷ pueden combinarse para formar -(CH₂)_m;

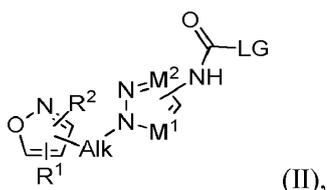
PG es un grupo protector seleccionado independientemente del grupo que consiste en tetrahidropirano (THP), metoximetilo (MOM), sililo y bencilo;

25 n es 0, 1, 2 o 3; y

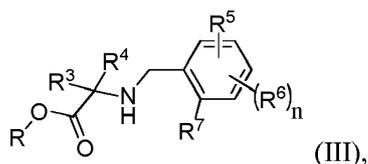
m es 0 o 1;

comprendiendo dicho procedimiento:

30 tratar un primer compuesto intermedio de fórmula (II) en la que LG es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroalquilo y O-heteroarilo, y Alk, M¹, M², R¹, y R² se definen supra:



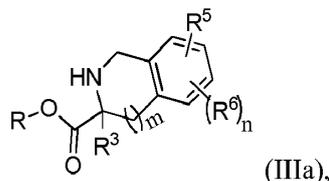
en la que el tratamiento comprende hacer reaccionar el primer intermedio con un segundo intermedio de fórmula (III):



en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen supra

bajo condiciones efectivas para formar el compuesto de fórmula (I).

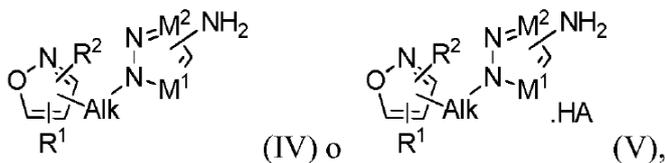
- 5 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que alquilo es alquilo C₁₋₆.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el segundo intermedio tiene una fórmula (IIIa):



en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo y R³, R⁵, R⁶, m y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

- 10 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:

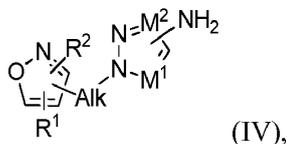
tratar un tercer intermedio de fórmula (IV) o una sal del mismo de fórmula (V):



en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1,

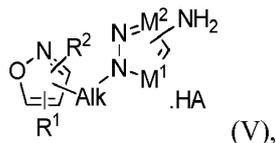
- 15 bajo condiciones efectivas para formar el primer compuesto intermedio de fórmula (II) que se define en la reivindicación 1.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tercer compuesto intermedio es de fórmula (IV):

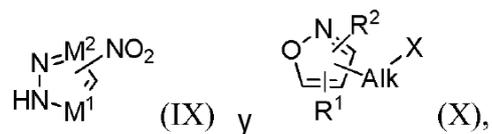


en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1,

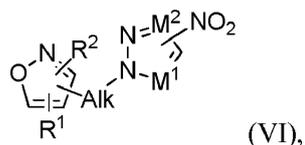
se trata con al menos un ácido para formar un compuesto de fórmula (V):



- 20 en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además hacer reaccionar:

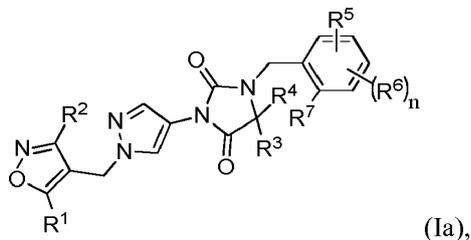


en la que X se selecciona del grupo que consiste en halógeno y -OH y R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1, bajo condiciones efectivas para formar un cuarto intermedio de fórmula (VI):

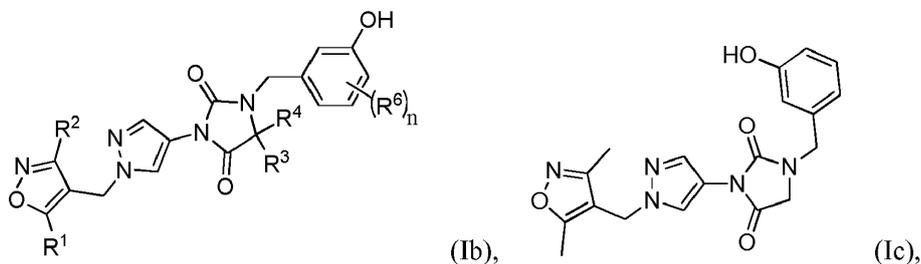


5 en la que Alk, M¹, M², R¹ y R² son los mismos como se definen en la reivindicación 1 y tratan el cuarto compuesto intermedio con al menos un agente reductor bajo condiciones efectivas para formar el tercer compuesto intermedio de fórmula (IV) que se define en la reivindicación 4.

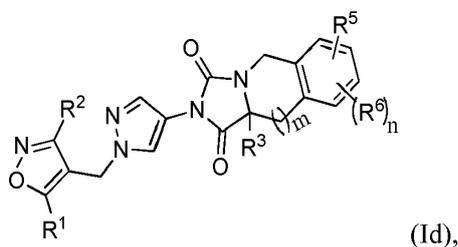
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



10



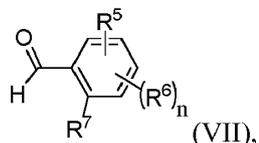
y



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1.

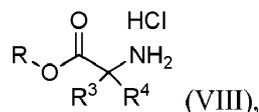
15 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:

proporcionar un compuesto de fórmula (VII):



en la que R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1;

proporcionar un compuesto de fórmula (VIII):

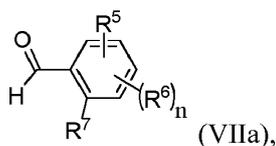


en la que R³ y R⁴ son los mismos como se definen en la reivindicación 1, y R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo; y

5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) bajo condiciones efectivas para formar un segundo intermedio de dicha fórmula (III).

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además:

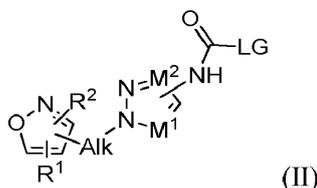
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa):



10 en la que R⁵, R⁶, R⁷ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1, con la condición de que uno o más de los R⁵, R⁶ o R⁷ sean OH;

con un agente introductor del grupo protector (PG-Y) seleccionado de cloruro de metoximetilo (MOMCl), bromuro de metoximetilo (MOMBr), dihidropirano (DHP) y tetrahydro-2H-piran-2-ol bajo condiciones efectivas para formar un compuesto de fórmula (VII)

15 10. Un compuesto de fórmula (II):



en la que Alk es un grupo alquilo;

M¹ es N o CR⁸, en la que R⁸ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

M² es N o CR⁹, en la que R⁹ es H o alquilo sustituido o no sustituido;

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido;

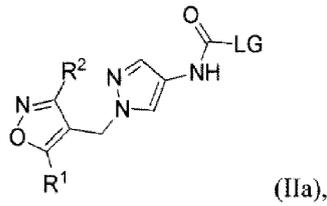
R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido; y

25 LG se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilo halogenado y halo,

o un óxido del mismo, una sal del mismo, o un solvato del mismo, del mismo, preferiblemente un óxido, sal o solvato adecuado para consumo animal o humano.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que alquilo es alquilo C₁₋₆.

30 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula (II) está representado por la fórmula (IIa):

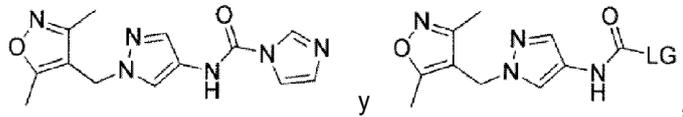


en la que LG se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, O-arilo y O-heteroarilo,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, y alquilarilo sustituido o no sustituido, y

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido y alquilarilo sustituido o no sustituido.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 que se selecciona del grupo que consiste en:



en la que

10 LG se selecciona del grupo que consiste en O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilo halogenado y halo, o un óxido, sal o solvato del mismo.

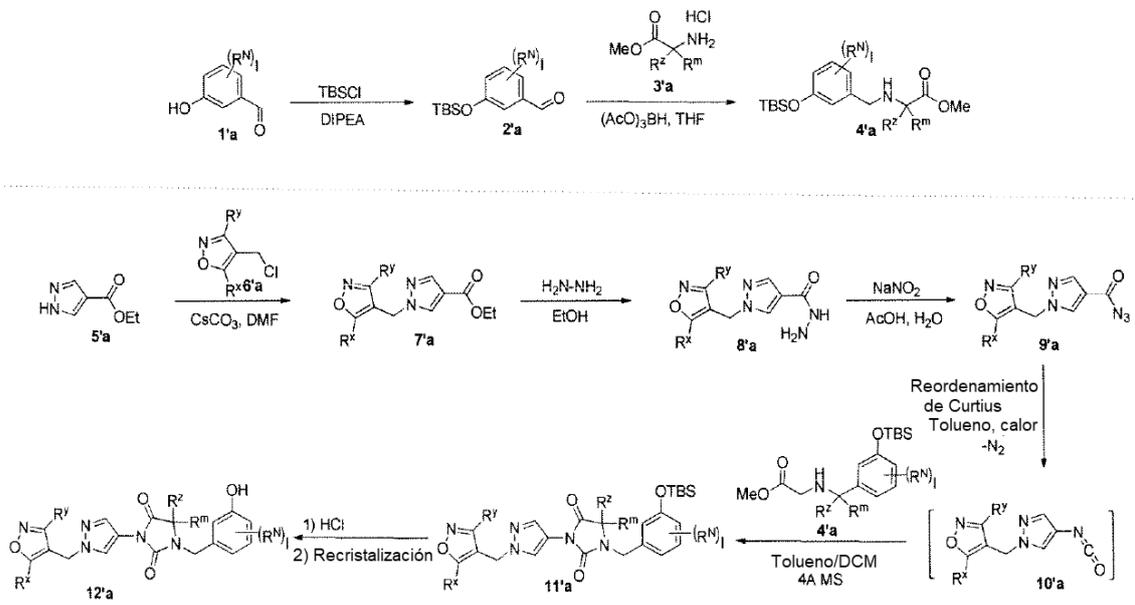


Figura 1

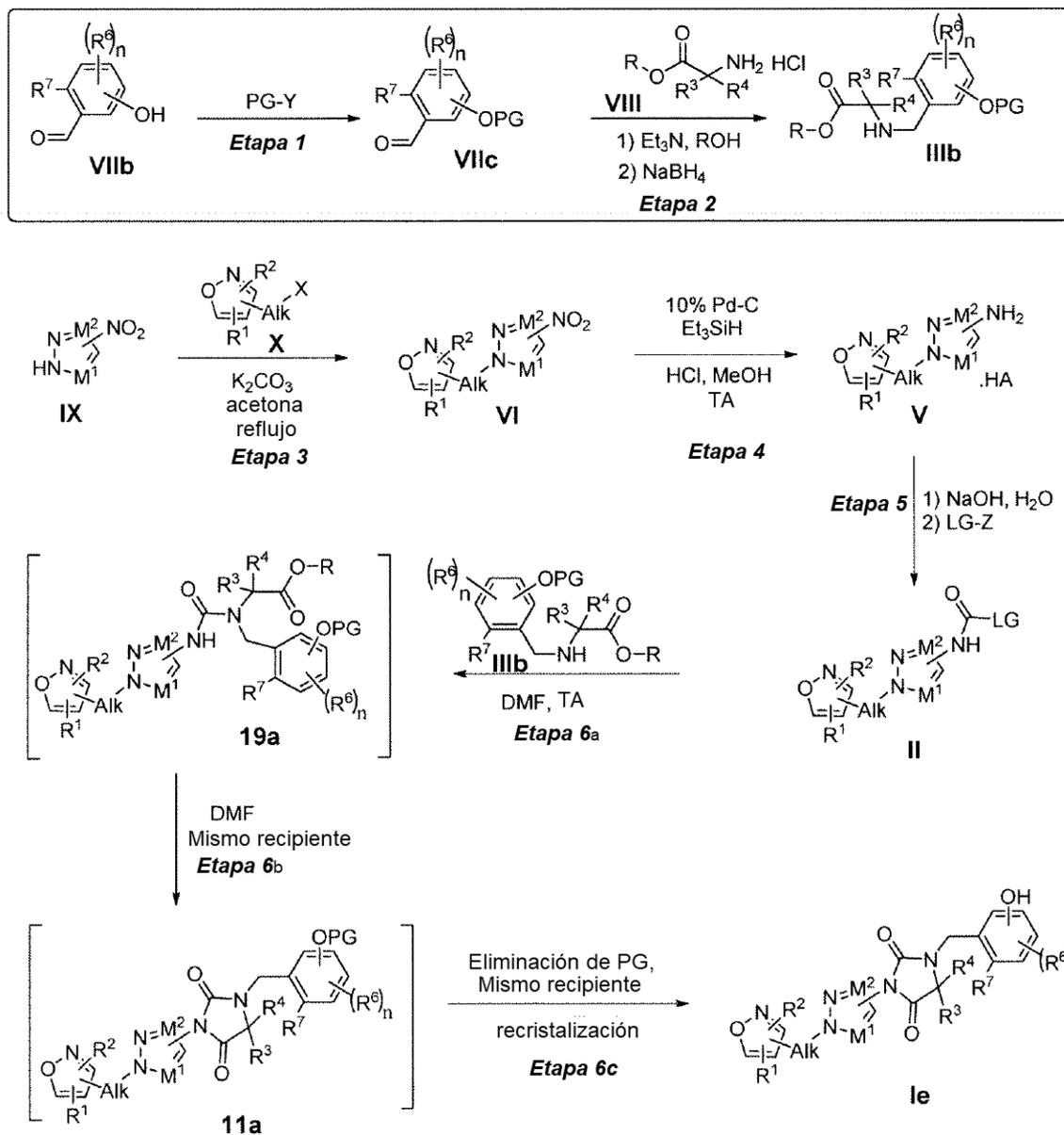


Figura 2

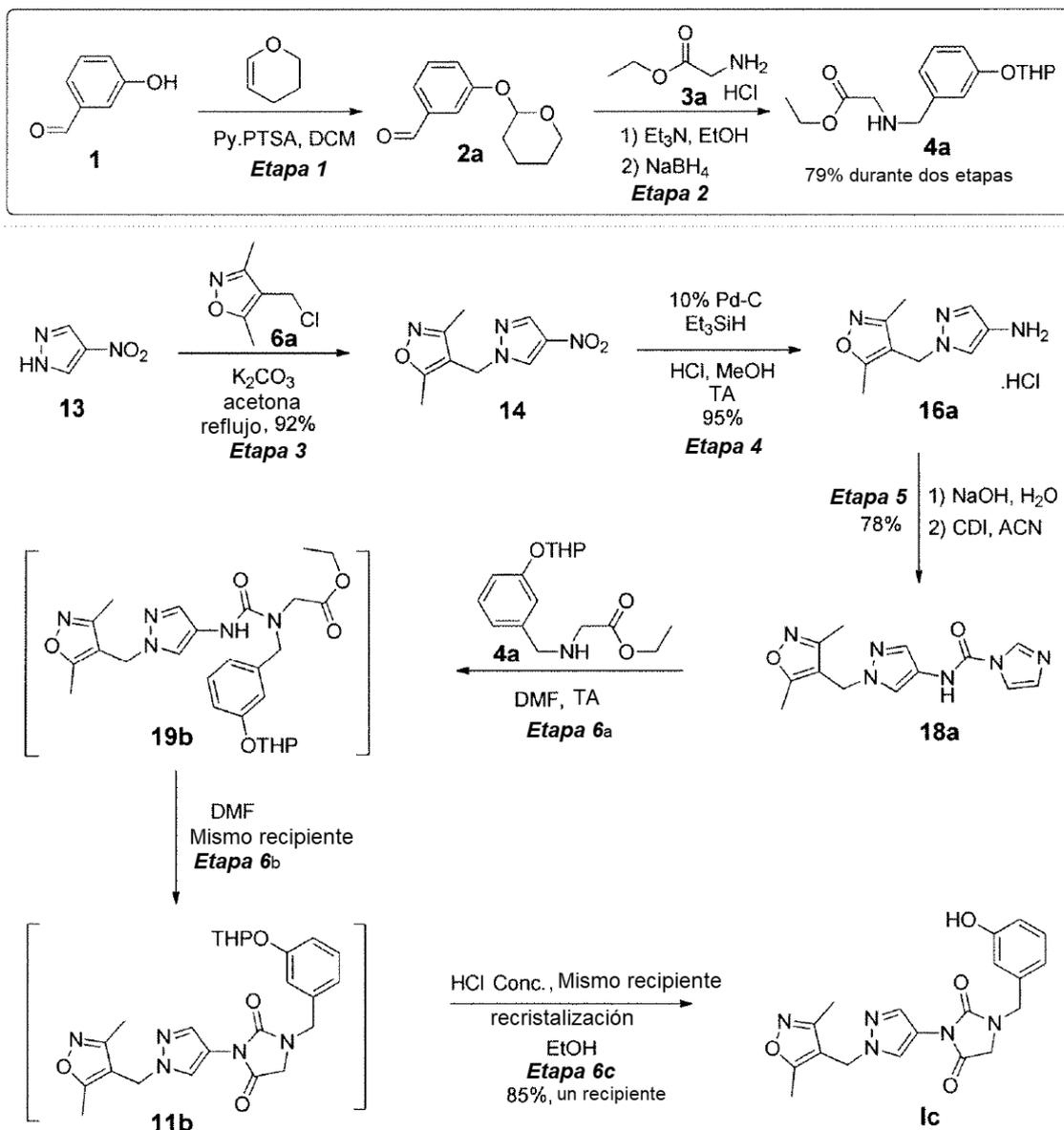


Figura 3

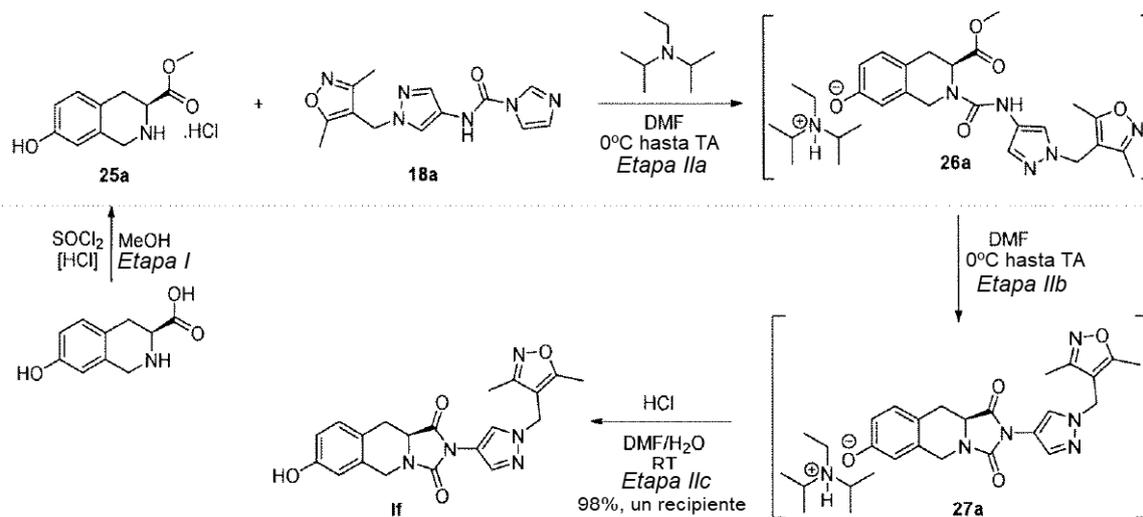


Figura 4

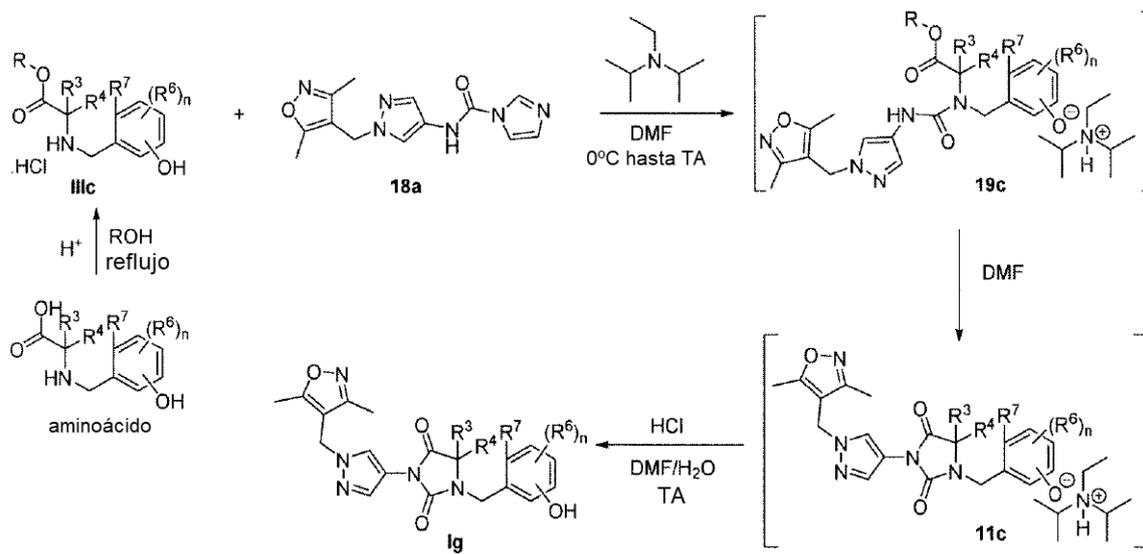


Figura 5