(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 806 606**

(51) Int. Cl.:

A23L 27/00 (2006.01)
A23L 2/60 (2006.01)
A23L 2/56 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A23L 29/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013** **PCT/US2013/053666**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014** **WO14025706**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013** **E 13827755 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 2880031**

(54) Título: **Modificador del sabor dulce**

(30) Prioridad:

06.08.2012 US 201261679912 P
13.03.2013 US 201361779502 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

TACHDJIAN, CATHERINE;
KARANEWSKY, DONALD;
WERNER, SARA;
DARMOHUSODO, VINCENT y
YAMAMOTO, JEFF

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 806 606 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

Modificador del sabor dulce

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos adecuados para modificar receptores y sus ligandos asociados con quimiosensibilidad o sensación o reacción relacionada con quimiosensibilidad.

Antecedentes de la invención

El sistema del gusto proporciona información sensorial sobre la composición química del mundo externo. La transducción del gusto es una de las formas más sofisticadas de sensación provocada por químicos en los animales. La señalización del gusto se encuentra en el reino animal, desde los simples metazoos hasta los más complejos de los vertebrados. Se cree que los mamíferos tienen cinco modalidades básicas de gusto: dulce, amargo, ácido, salado y umami (el gusto del glutamato monosódico, también conocido como sabor sabroso).

La obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovascular son problemas de salud en aumento a nivel global, pero están aumentando a un ritmo alarmante en los Estados Unidos. El azúcar y las calorías son componentes claves que se pueden limitar para obtener un efecto nutricional positivo sobre la salud. Los edulcorantes de alta intensidad pueden proporcionar la dulzura del azúcar, con diversas cualidades gustativas. Debido a que son muchas veces más dulces que el azúcar, se requiere mucho menos edulcorante para reemplazar al azúcar.

Los edulcorantes de alta intensidad tienen una amplia variedad de estructuras químicamente distintas y por lo tanto poseen propiedades variables, tal como, sin limitación, olor, sabor, sensación en boca y posgusto. Estas propiedades, en particular el sabor y el posgusto, son conocidas por variar a lo largo del tiempo de degustación, de modo que cada perfil temporal es específico del edulcorante (Tunaley, A., "Perceptual Characteristics of Sweeteners", Progress in Sweeteners, T. H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989).

Los edulcorantes tales como la sacarina y la sal potásica de 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxido (acesulfamo de potasio) normalmente se caracterizan por tener posgustos amargos y/o metálicos. Se reivindican los productos preparados con ácido 2,4-dihidroxibenzoico para desarrollar posgustos no deseables reducidos asociados con los edulcorantes y hacerlo a concentraciones por debajo de las concentraciones a las que sus propios sabores son perceptibles. Además, se ha informado que los edulcorantes de alta intensidad tales como sucralosa y aspartamo tienen problemas en el suministro de la dulzura, es decir, inicio tardío y persistencia de la dulzura (S. G. Wiet, y col., J. Food Sci., 58(3):599-602, 666 (1993)).

Se ha informado que un dominio extracelular, por ejemplo, el dominio Venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, especialmente uno o más sitios que interactúan con el dominio Venus atrapamoscas, es una diana adecuada para compuestos u otras entidades para modular el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Se ha informado que ciertos compuestos son moduladores de los receptores quimiosensoriales en la familia T1R y/o sus ligandos y se describen en las dos solicitudes de patente enumeradas a continuación.

(1) Patente de Estados Unidos n.º 7.928.111, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", emitida el 19 de abril de 2011 y

(2) Solicitud internacional n.º WO2008/15422, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 3 de junio de 2008.

El documento WO2012/021837 describe el uso de compuestos de aminobenzotiazidina como potenciadores de la dulzura. Existe una necesidad en la técnica de desarrollar compuestos nuevos e innovadores adecuados para modificar receptores y/o sus ligandos asociados con quimiosensibilidad o sensación o reacción relacionada con quimiosensibilidad.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia), tal como se define en las reivindicaciones 1-5.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que puede ingerirse que comprende un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, un excipiente que puede ingerirse de manera aceptable.

En el presente documento se desvela también un procedimiento para aumentar el gusto dulce de una composición que se puede ingerir que comprende poner en contacto la composición que se puede ingerir del mismo con un compuesto de la presente invención para formar una composición modificada que se puede ingerir. En el procedimiento, el presente compuesto puede ser un modificador del receptor quimiosensorial, un modificador del ligando del receptor quimiosensorial o ambos, es decir, un modificador del receptor quimiosensorial parcial y un modificador del ligando del receptor quimiosensorial parcial. Por ejemplo, el presente compuesto puede ser un agonista del receptor del sabor dulce o un modulador del sabor dulce o un agonista del receptor del sabor dulce

parcial y un modulador del sabor dulce parcial.

En el presente documento se desvela también una composición que modula el sabor dulce, que comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura junto con una primera cantidad de edulcorante, en la que la dulzura es mayor que la dulzura proporcionada por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.

En otra realización, la presente invención proporciona una formulación concentrada saborizante que comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un vehículo y iii) opcionalmente al menos un adyuvante.

Una divulgación más del presente documento se dirige a un procedimiento para tratar una afección, enfermedad o trastorno asociado con un receptor quimiosensorial que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal, solvato y/o profármaco del mismo.

Descripción detallada de la invención

Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se proporcionan en las secciones siguientes. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comprendido normalmente por el experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

Definiciones

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino precursor. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo", tal como se define a continuación en el presente documento. Los grupos alquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc. y similares. El término "alquilo" pretende incluir de manera específica los grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C_1-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 12 átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_1-C_6). Se observa que cuando un grupo alquilo está conectado además a otro átomo, se convierte en un grupo "alquileno". En otras palabras, el término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, -CH_2CH_3 es un etilo, mientras que -CH_2CH_2- es un etileno. Es decir, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado o insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un único átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino precursor. El término "alquileno" incluye "cicloalquileno" tal como se define a continuación en el presente documento. El término "alquileno" pretende incluir de manera específica los grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanileno", "alquenileno" y "alquinileno". En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquileno C_1-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 12 átomos de carbono (alquileno C_1-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo alquileno comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquileno C_1-C_6).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo, saturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano precursor. El término "alcanilo" incluye "cicloalcanilo" tal como se define a continuación en el presente documento. Los grupos alcanilo habituales incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc. y similares.

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno precursor. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo" tal como se define a continuación en el presente documento. El grupo puede estar tanto en la

conformación *cis* como en la *trans* alrededor del o de los dobles enlaces. Los grupos alquenilo habituales incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, ciclopropr-1-en-1-ilo; ciclopropr-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc. y similares.

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino precursor. Los grupos alquinilo habituales incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc. y similares.
"Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula -O-R^{199}, en la que R^{199} es alquilo o alquilo sustituido tal como se define en el presente documento.

"Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -C(O)R^{200}, en el que R^{200} es hidrógeno, alquil arilo sustituido con alquilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, bencilcarbonilo y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, aromático, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C_6-C_{20}), es decir, anillo arilo de 6 a 20 miembros. En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{15}), es decir, anillo arilo de 6 a 15 miembros. En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}), es decir, anillo arilo de 6 a 10 miembros.

"Arilalquilo" o "aralquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono terminal o sp^3, se sustituye con un grupo arilo, tal como se define en el presente documento. Es decir, un grupo arilalquilo o aralquilo está compuesto por un grupo arilo conectado a un grupo alquileno que además está unido a otra parte de la molécula. El grupo alquileno en el grupo arilalquilo o aralquilo puede ser un alquileno que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquino (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).

"Cicloalquilo", o "carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado, tal como se define en el presente documento. De manera similar, "cicloalquileno", o "carbociclileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico, saturado o insaturado, tal como se define en el presente documento. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo", "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo". Los grupos cicloalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_7). El cicloalquilo puede estar sustituido además por uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo mediante enlace monovalente o multivalente.

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), son cada uno, de manera independiente entre sí, sustituidos con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. De manera similar, "Heteroalquileno", "heteroalcanileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), son cada uno, de manera independiente entre sí, sustituidos con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos habituales que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero no se

limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S(O)NH-, -$S(O)_2$NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos se pueden colocar en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Los grupos heteroatómicos habituales que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -$NR^{201}R^{202}$- =N-N=, -N=N-, -N=N-$NR^{203}R^{204}$, -PR^{205}-, -$P(O)_2$-, -POR^{206}-, -O-$P(O)_2$- -SO-, -SO_2-, -$SnR^{207}R^{208}$- y similares, en los que R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204}, R^{205}, R^{206}, R^{207} y R^{208} son 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.

"Cicloheteroalquilo" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) está sustituido de manera independiente con el mismo o diferente heteroátomo. De manera similar, "cicloheteroalquileno" o "heterociclileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico, saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) está sustituido de manera independiente con el mismo o diferente heteroátomo. El cicloheteroalquilo puede estar sustituido además por uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloheteroalquilo mediante enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos habituales para reemplazar al átomo o a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C_1-C_6). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo están incluidos dentro de la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el anillo.
En una realización, heterociclilo incluye "azaciclilo", que representa un heterociclo que tiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo. Un azaciclilo también puede contener otro u otros heteroátomos adicionales, tales como oxígeno y azufre. Un azaciclilo puede ser un anillo de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que tiene uno o más átomos de nitrógeno, tal como azetidina, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, diazepano, azepano, diazocano y azocano.

"Compuestos" se refiere a los compuestos abarcados por la fórmula estructural (Ia) e incluye cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se desvela en el presente documento. Los compuestos se pueden identificar tanto por su estructura química como por su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante para la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y las mezclas enantioméricas y esteroisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos también pueden existir en diversas formas tautoméricas que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. El término "tautómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros que cambian entre sí con gran facilidad de modo que pueden existir juntos en equilibrio. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o ser N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se pretende que estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Además, debería entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, que los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radica -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillos heteroaromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo

heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo a modo de ejemplo incluyen aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno está unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono terminal o sp^3, se sustituye con un grupo heteroarilo. Es decir, un grupo heteroarilalquilo está compuesto por un grupo heteroarilo conectado a un grupo alquileno que además está unido a otra parte de la molécula. El grupo alquileno en el grupo heteroarilalquilo puede ser un alquileno que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanileno, alquenileno o alquinileno del heteroarilalquilo es alquileno (C_1-C_6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanileno, alquenileno o alquinileno es alquileno (C_1-C_3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *terc*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxi está acilado o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo y éteres de alilo.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas del disolvente con moléculas o iones del soluto) o un agregado que consiste en un ion o molécula del soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el disolvente es agua, el solvato correspondiente es "hidrato".

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o amina-N-óxido, significa un compuesto que deriva de un compuesto de la presente invención por oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido habitualmente contiene el grupo funcional R_3N^+-O^- (en ocasiones escrito como R_3N=O o $R_3N\rightarrow O$).

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que cada uno de uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical específico están, de manera independiente entre sí, sustituidos con el mismo o diferentes sustituyente o sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido. Por ejemplo, un anillo azacíclico opcionalmente sustituido significa que el anillo azacíclico puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir los átomos de carbono saturados en el grupo o radical específico incluyen, pero no se limitan a -R^a, halo, -O^-, =O, -OR^b, -SR^b, -S^-, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2NR^b$, -$S(O)_2O^-$, -$S(O)_2OR^b$, -$OS(O)_2R^b$, -$OS(O)_2O^-$, -$OS(O)_2OR^b$, -$P(O)(O^-)_2$, -$P(O)(OR^b)(O^-)$, -$P(O)(OR^b)(OR^b)$, -$C(O)R^b$, -$C(S)R^b$, -$C(NR^b)R^b$, -$C(O)O^-$, -$C(O)OR^b$, -$C(S)OR^b$, -$C(O)NR^cR^c$, -$C(NR^b)NR^cR^c$, -$OC(O)R^b$, -$OC(S)R^b$, -$OC(O)O^-$, -$OC(O)OR^b$, -$OC(S)OR^b$, -$NR^bC(O)R^b$, -$NR^bC(S)R^b$, -$NR^bC(O)O^-$, -$NR^bC(O)OR^b$, -$NR^bC(S)OR^b$, -$NR^bC(O)NR^cR^c$, -$NR^bC(NR^b)R^b$ y -$NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a y cada R^c es independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c se pueden tomas junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que, opcionalmente, puede incluir de 1 a 4 del mismo o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, -NR^cR^c pretende incluir -NH_2, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo

específico, un alquilo sustituido pretende incluir -alquilen-O-alquilo, -alquenilen-heteroarilo, -alquenilen-cicloheteroalquilo, -alquenilen-C(O)OR^b, - alquenilen-C(O)NR^bR^b y -CH_2-CH_2-C(O)-CH_3. El uno o más grupos sustituyentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De manera similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical específico incluyen, pero no se limitan a, -R^a, halo, -O^-, -OR^b, -SR^b, -S^-, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, -N_3, -S(O)$_2R^b$, -S(O)$_2O^-$, -S(O)$_2OR^b$, -OS(O)$_2R^b$, -OS(O)$_2O^-$, -OS(O)$_2OR^b$, -P(O)(O$^-$)$_2$, -P(O)(OR^b)(O$^-$), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O^-, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O^-, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O^-, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, en los que R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir los átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -R^a, -O^-, -OR^b, -SR^b, -S^-, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF_3, -CN, -NO, -NO_2, -S(O)$_2R^b$, -S(O)$_2O^-$, -S(O)$_2OR^b$, -OS(O)$_2R^b$, -OS(O)$_2O^-$, -OS(O)$_2OR^b$, -P(O)(O$^-$)$_2$, -P(O)(OR^b)(O$^-$), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, en los que R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente.
Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos específicos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los sustituyentes anteriormente referenciados, tal como se representan mediante fórmulas químicas, son también fácilmente reconocibles por sus nombres químicos, conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, esos sustituyentes incluyen alquilo, heteroalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, ácido carboxílico, amida, éster, acilo, tiol, alquiltio, sulfonamida, etc.

Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico pueden estar también sustituidos, habitualmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos seleccionados entre los diversos grupos especificados anteriormente.

"Tratar" o "tratamiento" de una afección, enfermedad o trastorno, se refiere a mejorar la afección, enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno o. al menos, uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otras realizaciones "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la afección, enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la afección, enfermedad o trastorno.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto presente que, cuando se administra a un paciente para tratar una afección, enfermedad o trastorno, es suficiente para realizar dicho tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección, enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es diferente de la cantidad moduladora del gusto, tal como una cantidad moduladora del receptor de sabor dulce, una cantidad moduladora del ligando del receptor del sabor dulce, una cantidad moduladora del sabor dulce o una cantidad de agente saborizante dulce.

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

Tal como se usa en el presente documento, una "composición que se puede ingerir" incluye cualquier sustancia que, tanto sola como combinada con otra sustancia, se puede tomar por vía oral, ya sea para su consumo o no. La composición que se puede ingerir incluye tanto "productos de alimentación y bebida" como "productos no alimenticios". Por "productos de comida y bebida", se refiere a cualquier producto comestible destinado al consumo por parte de seres humanos o animales, incluyendo sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). La expresión "productos no alimenticios" o "composición no comestible" incluye cualquier producto o composición que puede ser tomada por seres humanos o animales con fines distintos del consumo o como alimento o bebida. Por ejemplo, el producto no alimenticio o la composición no comestible incluye suplementos, nutracéuticos, productos de alimentación funcional (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado reivindicado como que tiene propiedades de promoción de la salud y/o de prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), medicamentos farmacéuticos y de venta libre, productos de higiene bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales endulzados y otros productos de cuidado personal que pueden o no contener cualquier edulcorante.

Un "vehículo o excipiente que puede ingerirse de manera aceptable" es un medio y/o composición que se usa para preparar una forma de dosificación dispersada deseada del compuesto de la invención, para administrar el compuesto de la invención en una forma dispersada/diluida, de modo que se maximiza la eficacia biológica del compuesto de la invención. El medio y/o composición puede estar en cualquier forma, dependiendo del uso pretendido de un producto, por ejemplo, sólido, semisólido, líquido, pasta, gel, loción, crema, material espumoso,

suspensión, solución o cualquier combinación de los mismos (tal como un líquido que contiene contenidos sólidos). Los vehículos que pueden ingerirse de manera aceptable incluyen muchos ingredientes alimenticios habituales, tales como agua con pH neutro, ácido o básico, zumos de frutas o vegetales, vinagre, adobos, cerveza, vino, emulsiones naturales en agua/grasa tales como leche o leche condensada, aceites y grasas comestibles, ácidos grasos y sus alquil ésteres, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medio acuoso, sales tales como cloruro sódico, harinas de trigo, disolventes tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales u otros vehículos líquidos; favorecedores de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Según la presente divulgación, un receptor quimiosensorial puede ser cualquier receptor asociado a la sensación quimiosensorial o a la transducción de señales desencadenada por ligandos quimiosensoriales, p. ej., a través de receptores gustativos o receptores relacionados con el sentido del gusto, expresados en los botones gustativos o en órganos internos del cuerpo, tal como el tubo gastrointestinal, *etc.* En una realización, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana o receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). En otra realización, un receptor quimiosensorial es un receptor que realiza la transducción de señales a través de una o más proteínas G. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la familia C o clase C de GPCR. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor que pertenece a la familia T1R. En otra realización más, un receptor quimiosensorial es un receptor de T1R1, T1R2, T1R3, o sus equivalencias o variaciones o una combinación de las mismas. En otra realización adicional, un receptor quimiosensorial es un heterodímero de T1R2 y T1R3, o sus equivalencias o variaciones.

En el presente documento, un "modulador" se refiere a un compuesto, o a una sal o solvato del mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que modula (aumenta) la activación de un receptor particular, preferentemente el receptor quimiosensorial, por ejemplo, T1R2/T1R3. En el presente documento, dichos moduladores mejorarán la activación de un receptor quimiosensorial por su ligando. Generalmente, el "modulador" será específico para un ligando particular, es decir, no mejorará la activación de un receptor quimiosensorial por ligandos quimiosensoriales distintos del ligando quimiosensorial particular o ligandos estrechamente relacionados con el mismo. Algunos moduladores, al potenciar la concentración de sus ligandos, no dan como resultado por sí mismos la activación del receptor particular. Es decir, las concentraciones mejoradoras del ligando de estos moduladores son niveles de concentración de los moduladores que aumentan o mejoran la activación de un receptor particular por un ligando sin que los propios moduladores activen sustancialmente el receptor particular. En algunas realizaciones, cuando determinados moduladores se utilizan a una concentración que es mayor que la concentración de potenciación del ligando, también pueden activar un receptor particular por sí mismos, además de modular (por ejemplo, aumentar o potenciar) la activación del receptor. Por ejemplo, cuando determinados moduladores se utilizan a una concentración que es mayor que la concentración de potenciación del ligando, pueden ser también edulcorantes (es decir, agente/entidad saborizante dulce). En otras realizaciones, determinados moduladores pueden activar un receptor particular por sí mismos, además de modular (por ejemplo, aumentar o potenciar) la activación del receptor simultáneamente a la misma concentración. En otras palabras, determinados moduladores también son edulcorantes (es decir, agente/entidad saborizante dulce) al mismo tiempo.

En el presente documento, un "sabor" se refiere a la percepción del gusto en un sujeto, incluyendo dulce, agrio, salado, amargo y umami. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

En el presente documento, un "agente saborizante" se refiere a un compuesto, o a la sal o solvato del mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que induce un sabor o gusto en un animal o un ser humano. El agente saborizante puede ser natural, semisintético o sintético.

En el presente documento, un "modificador del sabor" o "agente modificador del sabor", se refiere a un compuesto, o a la sal o solvato del mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que modifica, incluyendo que potencia y/o induce, los gustos de un agente saborizante en un animal o en un ser humano.

En el presente documento, un "modulador del sabor", se refiere a un compuesto, o a una sal del mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que modula (potencia) y/o multiplica los sabores de un agente saborizante, o una composición ingerible que comprende el agente saborizante.

Un "sabor dulce" se refiere al gusto dulce generalmente inducido por un azúcar, tal como fructosa, en un animal o en un ser humano.

En el presente documento, un "agente saborizante dulce", "entidad de sabor dulce", "edulcorante" o "compuesto dulce", se refiere a un compuesto, o a una sal el mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que suscita un sabor dulce detectable en un sujeto, p. ej., fructosa, o un compuesto que activa un receptor T1R2/T1R3 *in vitro*. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

En el presente documento, un "modificador del sabor dulce" o "agente modificador del sabor dulce", se refiere a un compuesto, o sal o solvato del mismo, que puede ingerirse de manera aceptable, que modifica, incluso potencia,

induce o bloquea, el gusto dulce de un agente saborizante dulce en un animal o en un ser humano. El modificador del sabor dulce incluye tanto el modulador del sabor dulce como el agente saborizante dulce.

En el presente documento, un "modulador del sabor dulce" o "agente modulador del sabor dulce", se refiere a un modulador de un sabor dulce en el que el término modulador es el mismo que el que se definió anteriormente.

En el presente documento un "compuesto activador del receptor del sabor dulce" o "agonista del receptor del sabor dulce", se refiere a un compuesto que activa un receptor del sabor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3. Un ejemplo de un compuesto activador del receptor del sabor dulce es un edulcorante, tal como fructosa.

En el presente documento, un "compuesto modulador del receptor del sabor dulce" se refiere a un compuesto que modula (activa, bloquea o mejora/reduce la activación de) un receptor del sabor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3. Por ejemplo, un compuesto modulador del receptor del sabor dulce puede potenciar el efecto de un compuesto activador del receptor del sabor dulce, p. ej., fructosa.

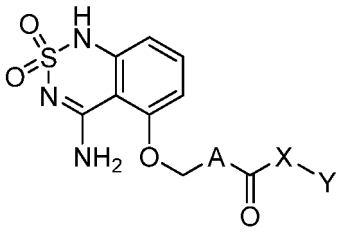
El presente compuesto modulador del receptor del sabor dulce, a su concentración de uso en la mejora del ligando, puede o no dar como resultado la activación del propio receptor particular. Algunos de los compuestos moduladores del receptor del sabor dulce o moduladores del gusto dulce, también pueden activar un receptor particular por sí mismos, además de modular (aumentar) la activación del receptor. Por ejemplo, algunos de los compuestos moduladores del receptor del sabor dulce o moduladores del gusto dulce, también pueden activar un receptor del sabor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3, actuando como los agonistas del receptor.

En el presente documento, una "cantidad moduladora del sabor dulce", se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), o de un precursor del mismo, que es suficiente para modular el gusto dulce en una composición ingerible, que un sujeto humano percibe de manera suficiente. En muchas realizaciones de la invención, tendría que haber al menos aproximadamente 0,001 ppm del presente compuesto, para que la mayoría de los sujetos humanos perciban una modulación del sabor dulce de una composición ingerible que comprende el presente compuesto. Un intervalo de concentración amplio que generalmente se emplearía para proporcionar económicamente un grado deseable de modulación de sabor dulce, puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades moduladoras del sabor dulce pueden variar de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm. En algunas realizaciones, la cantidad moduladora del sabor dulce es la cantidad correspondiente a la concentración o concentraciones de mejora del ligando de los moduladores del sabor dulce de la presente invención.

En el presente documento, una "cantidad moduladora del receptor del sabor dulce", se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, mejorar o bloquear) una proteína receptora gustativa del sabor dulce. En muchas realizaciones de la invención, una cantidad moduladora del receptor del sabor dulce es de al menos aproximadamente 10 nM, o de al menos aproximadamente 100 nM (es decir, de aproximadamente 0,1 μM), o de al menos aproximadamente 1 μM, o de al menos aproximadamente 10 μM. Una "cantidad moduladora o activadora modulación del receptor T1R2/T1R3" es una cantidad de compuesto que es suficiente para modular o activar un receptor T1R2/T1R3. Un "receptor del sabor dulce" es un receptor gustativo que puede modularse mediante un compuesto dulce. Preferentemente, un receptor del sabor dulce es un receptor acoplado a proteína G, y más preferentemente el receptor del sabor dulce es un receptor T1R2/T1R3.

Compuestos

En el presente documento se desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

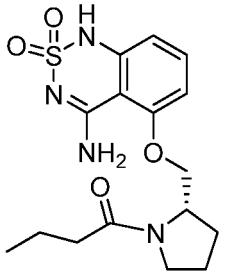
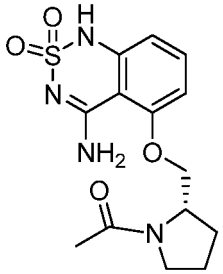
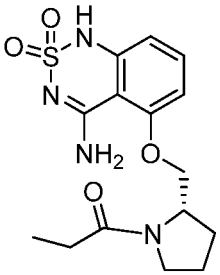


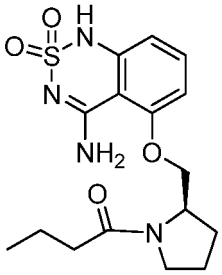
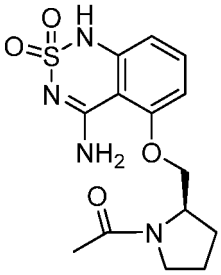
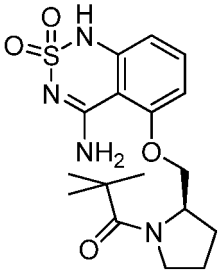
(I),

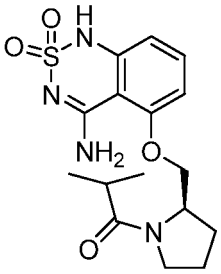
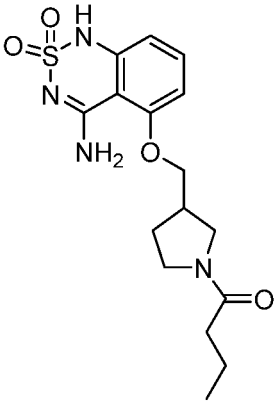
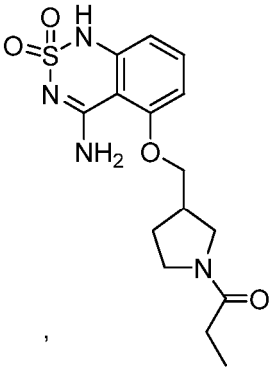
o una sal o solvato del mismo; en la que

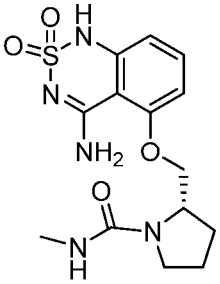
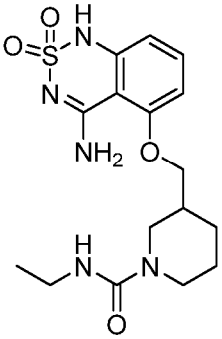
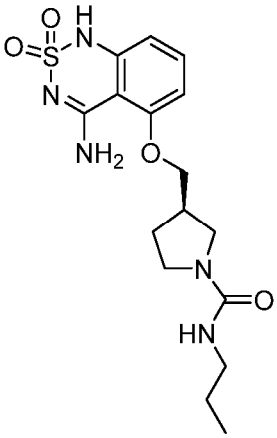
A es un anillo azacíclico de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros opcionalmente sustituido;
X es un enlace covalente o $-NR^1-$;
R^1 es hidrógeno o alquilo C1 a C6 e
Y es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

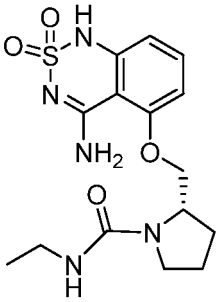
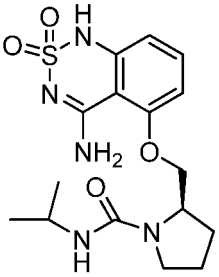
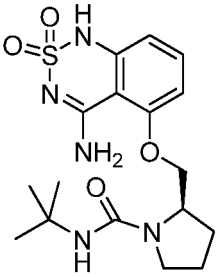
En una realización de la presente divulgación, la fórmula (I) no incluye los compuestos siguientes:

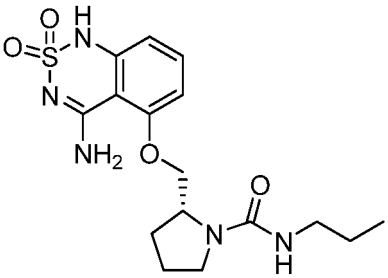
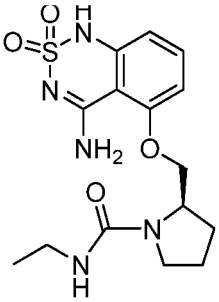
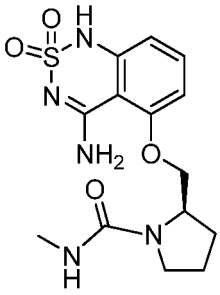

,

,

,


,

,

,

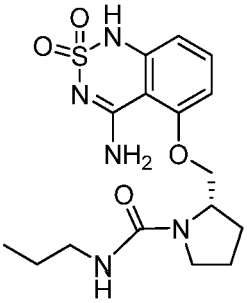

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

y

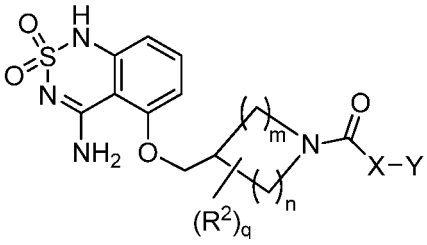


En una realización de fórmula (I), X es NH.

En una realización de fórmula (I), X es un enlace covalente.

En una realización de fórmula (I), A es un anillo azacíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido. En una realización de fórmula (I), A es un anillo azacíclico de seis miembros opcionalmente sustituido. En una realización de fórmula (I), A es una piperidina opcionalmente sustituida.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (Ia):



(Ia),

en la que,

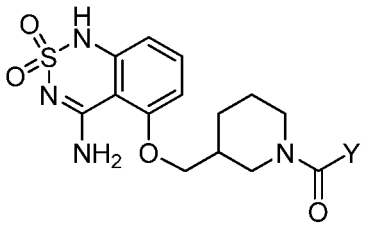
m es 4 y n es 0 o m es 3 y n es 1 o m y n son ambos 2,
q es 0, 1, 2 o 3;
X es un enlace covalente;
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo

sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido y
cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, ácido carboxílico, amida, éster, acilo, tiol, alquiltio y sulfonamida.

En una realización de fórmula (Ia), q es 1, 2 o 3.

En una realización de fórmula (Ia), q es 0.

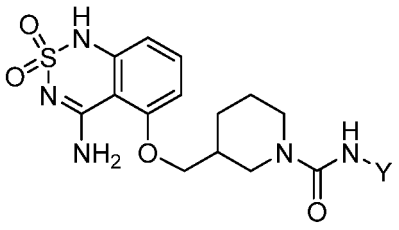
En una realización de fórmula (Ia), el compuesto se puede representar mediante la fórmula estructural (Ib):



(Ib),

en la que,
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

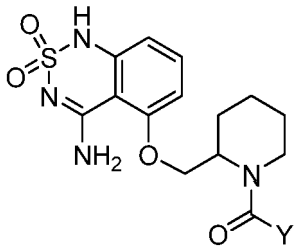
En una realización de fórmula (Ia), el compuesto se puede representar mediante la fórmula estructural (Ic):



(Ic),

en la que,
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

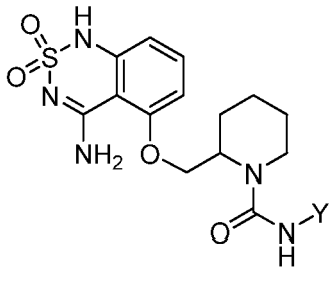
En una realización de fórmula (Ia), el compuesto se puede representar mediante la fórmula estructural (Id):



(Id),

en la que,
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En una realización de fórmula (Ia), el compuesto se puede representar mediante la fórmula estructural (Ie):



(Ie),

en la que,
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En una realización de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), Y es alquilo C1 a C12 o alquilo C1 a C12 sustituido.

En una realización de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), Y es carbociclilo de tres a diez miembros, carbociclilo de tres a diez miembros sustituido, heterociclilo de tres a diez miembros o heterociclilo de tres a diez miembros sustituido.

En una realización de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), Y es arilo de seis a quince miembros, arilo de seis a quince miembros sustituido, heteroarilo de cinco a diez miembros, heteroarilo de cinco a diez miembros sustituido.

En una realización de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), Y es -(alquilen C1 a C3)-arilo o -(alquilen C1 a C3)-arilo sustituido.

En una realización de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), Y es -(alquilen C1 a C3)-heteroarilo o -(alquilen C1 a C3)-heteroarilo sustituido.

En una realización de fórmula (Ic) o (Ie), Y es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, heteroarilo de cinco o seis miembros, heteroarilo de cinco o seis miembros sustituido, -(alquilen C1 a C3)-(heteroarilo de cinco o seis miembros) o -(alquilen C1 a C3)-(heteroarilo de cinco o seis miembros sustituido). En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heteroarilo es pirrol, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heteroarilo es una piridina opcionalmente sustituida.

En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es alquilo C1 a C12 o alquilo C1 a C12 sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el alquilo C1 a C12 opcionalmente sustituido puede ser lineal o ramificado.

En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es cicloalquilo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, cicloalquilo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros sustituido, heterociclilo de cinco, seis o siete miembros o heterociclilo de cinco, seis o siete miembros sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heterociclilo es tetrahidrofurano o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

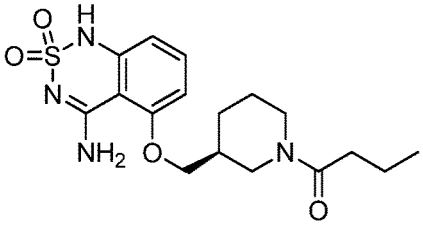
En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es fenilo o fenilo sustituido.

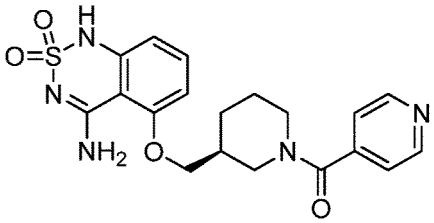
En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es un heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico, de diez a doce miembros, opcionalmente sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, N-óxido de piridina, quinolina, imidazopiridina y pirazolopiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

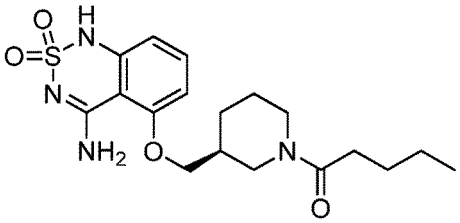
En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es $-CH_2$-fenilo o $-C(CH_3)_2$-fenilo sustituido.

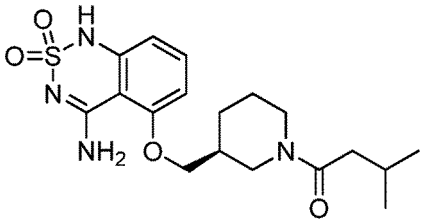
En una realización de fórmula (Ib) o (Id), Y es $-CH_2$-heteroarilo o $-C(CH_3)_2$-heteroarilo sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heteroarilo es pirrol, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En cualquiera de estas realizaciones anteriores, el heteroarilo es piridina opcionalmente sustituida.

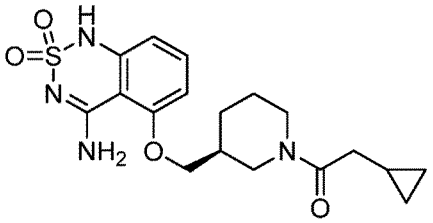
En ciertas realizaciones específicas de fórmula (I), el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (los compuestos que no entran dentro del ámbito de las reivindicaciones están marcados con un asterisco*)

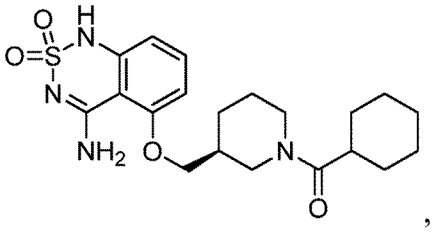

,

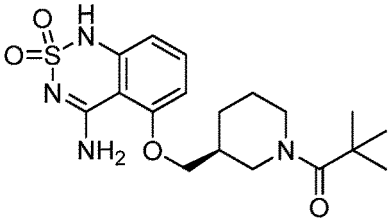

,

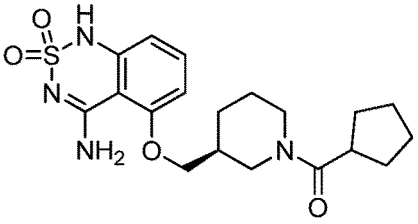

,

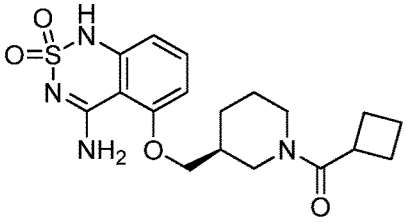

,

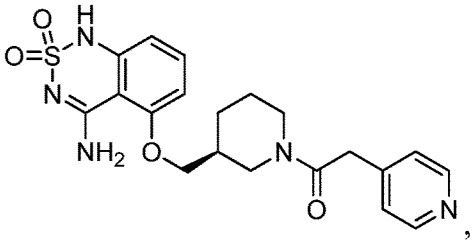

,

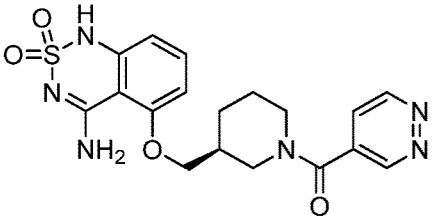

,

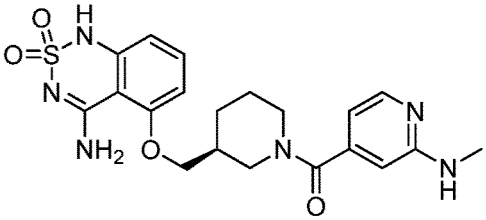

,

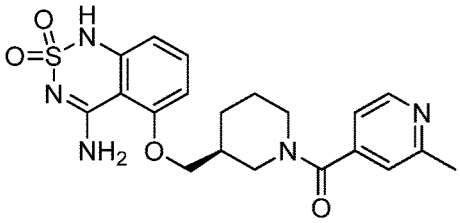
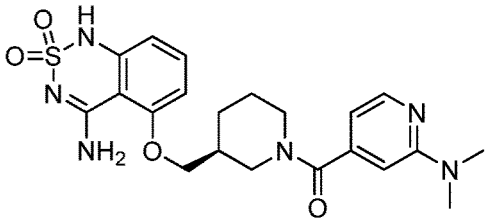
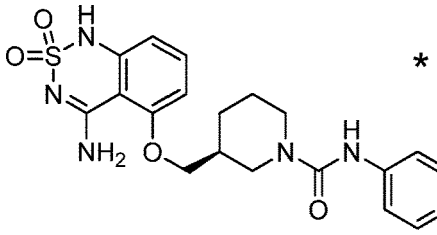
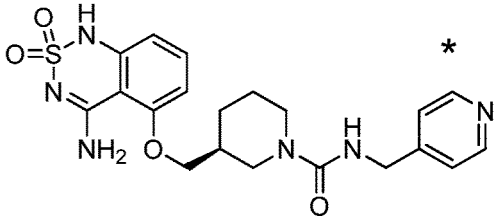
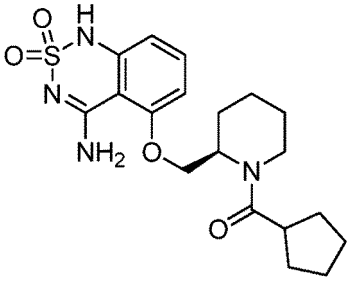
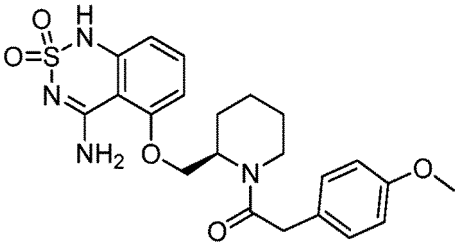
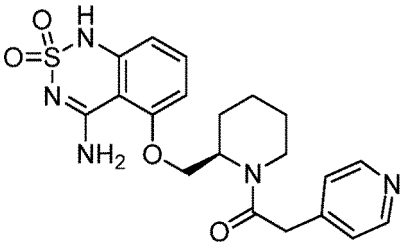
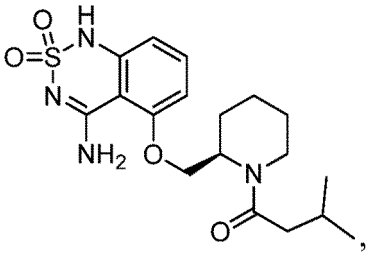
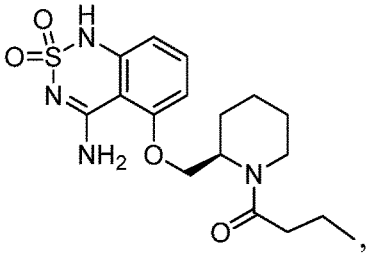
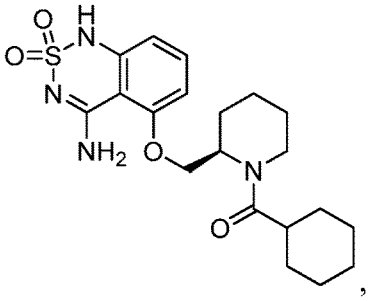

,

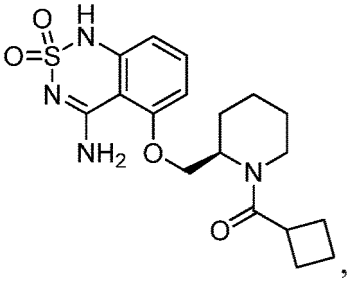

,

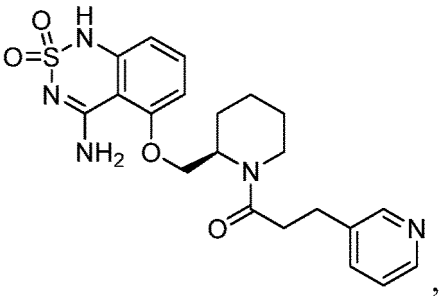

,

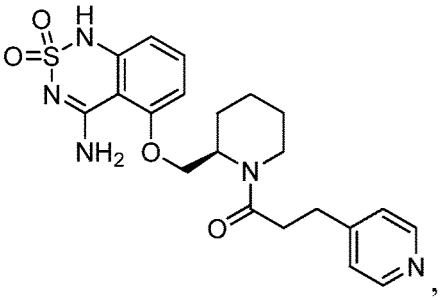

,

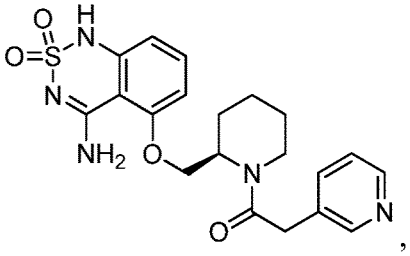

,

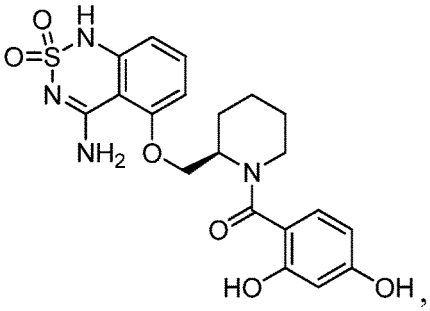

,

,

*,

*,

,

,

,

,

,

.

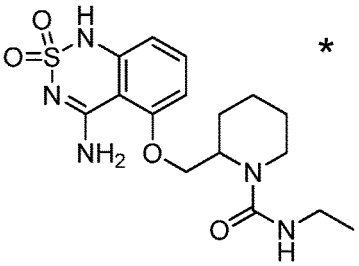

,

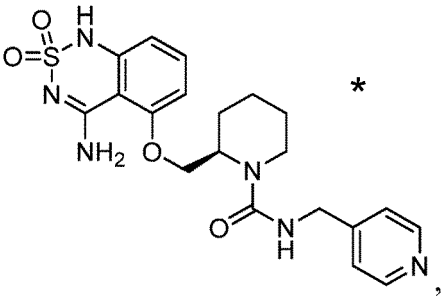

,

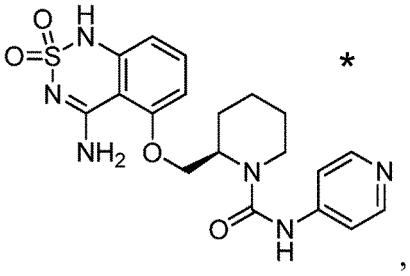

,

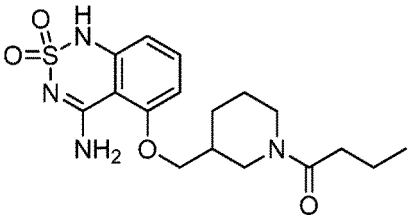

,

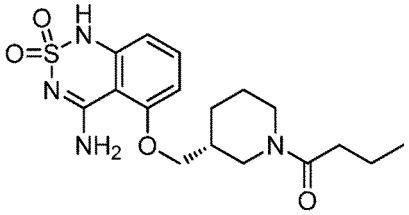

,

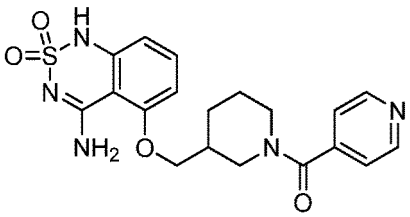

*
,

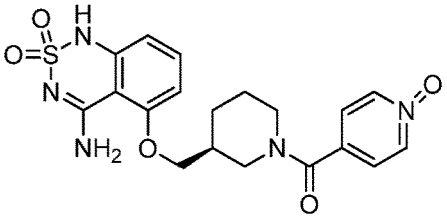

*
,

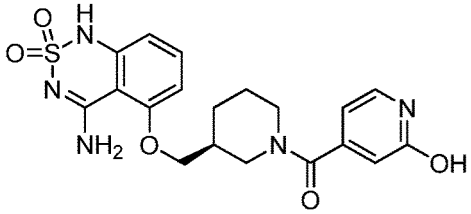
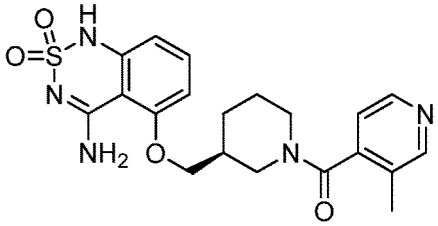
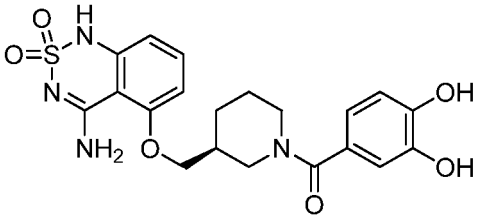
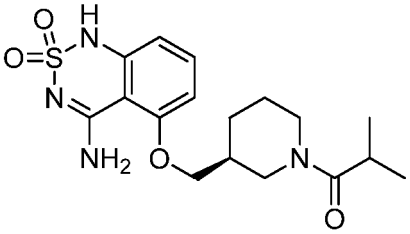
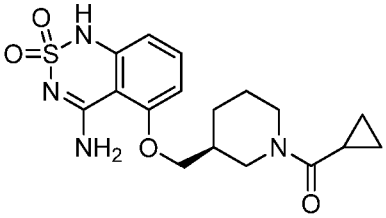
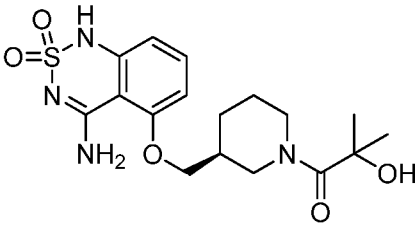
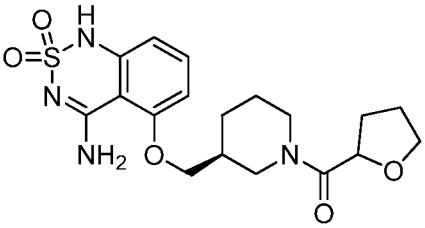
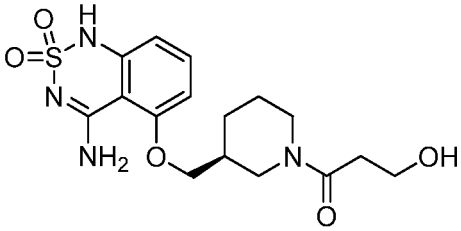
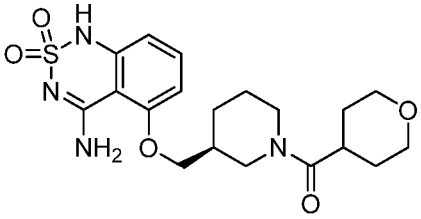
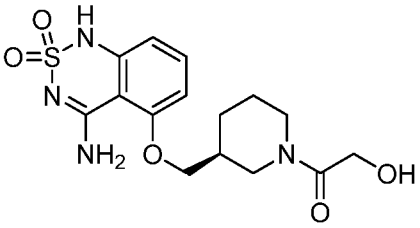
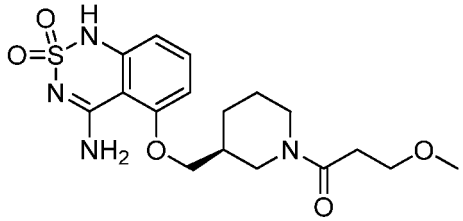
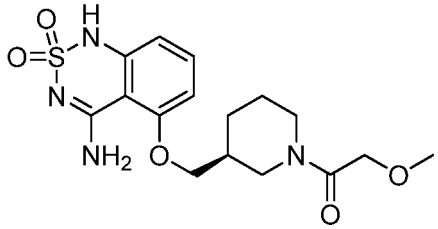
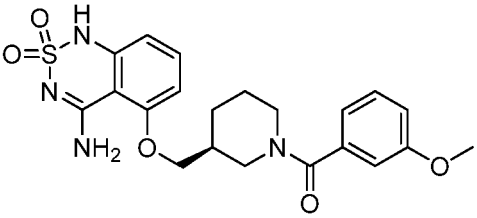
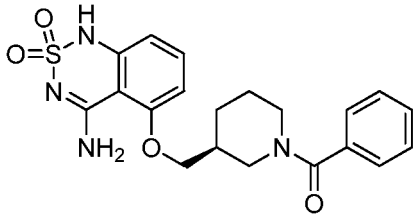

*
,

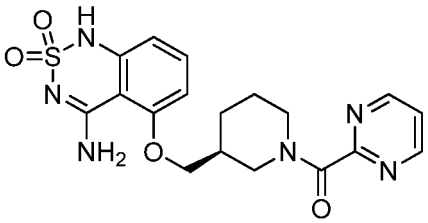

,

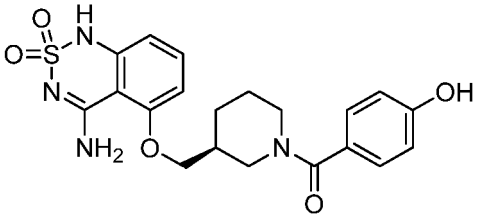

,

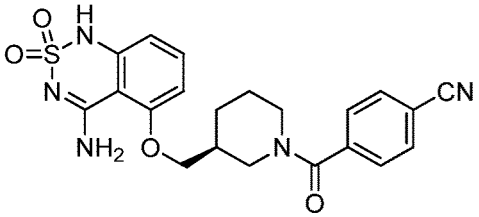

,

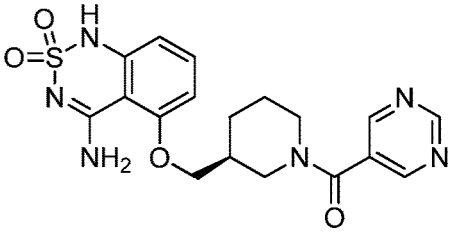

,

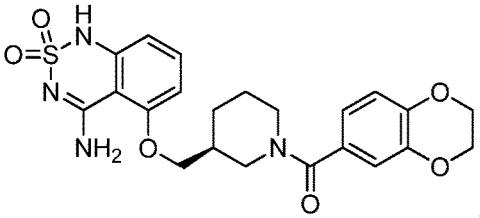

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

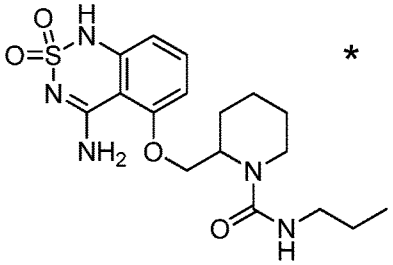

,

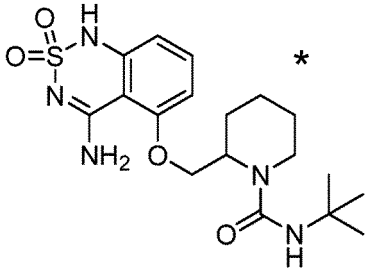

,

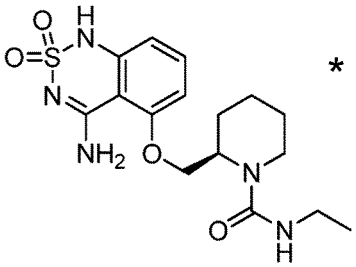

,

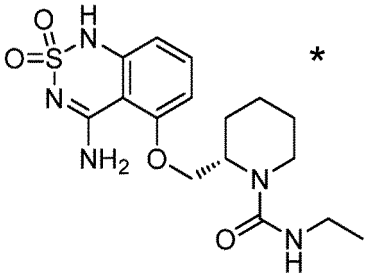

,

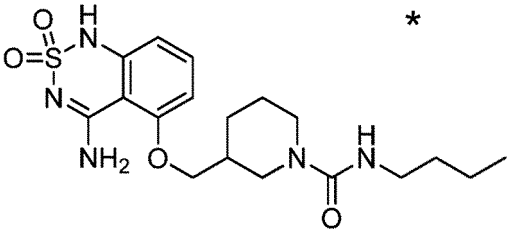

,

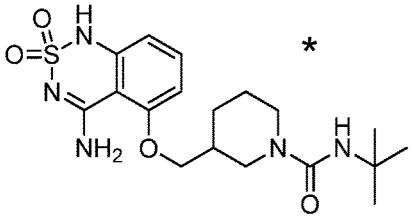

*
,

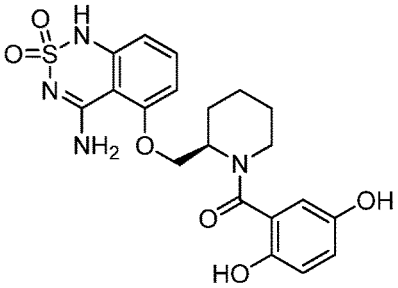

*
,

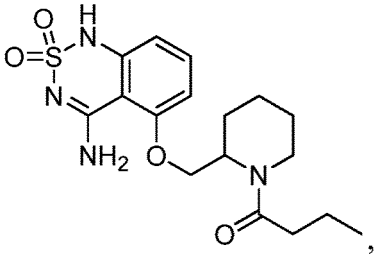

*
,

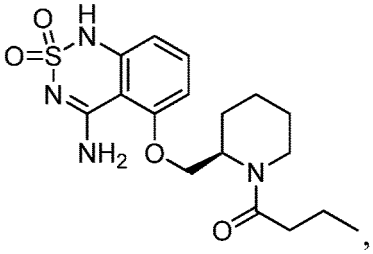

*
,

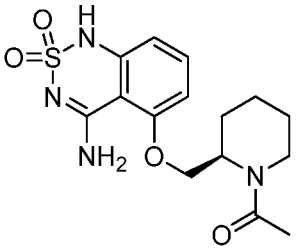

*
,

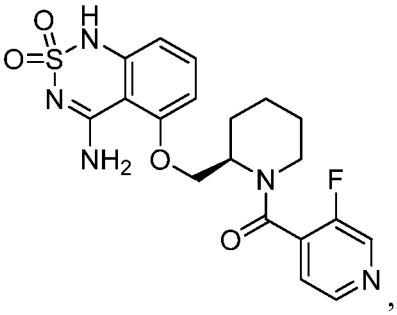

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
H
N
O
*
,

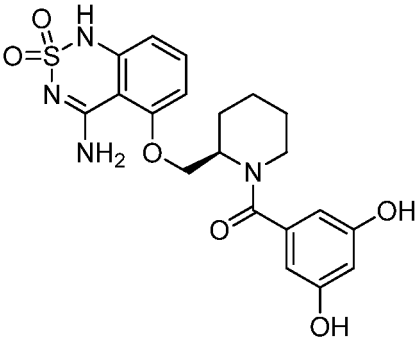

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
OH
HO
,

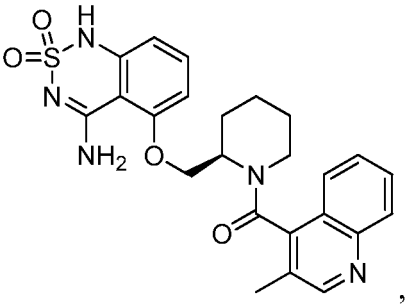

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
,

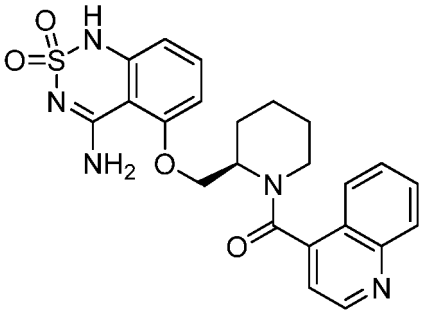

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
,

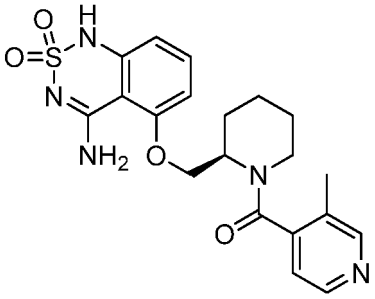

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
,

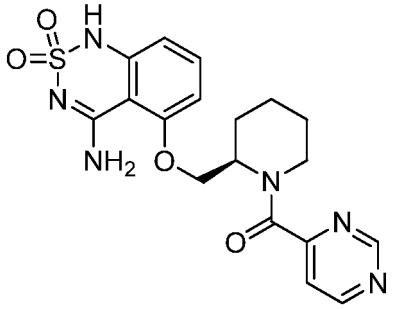

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
F
O
N
,

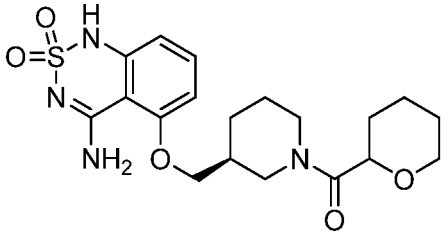

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
OH
OH
,

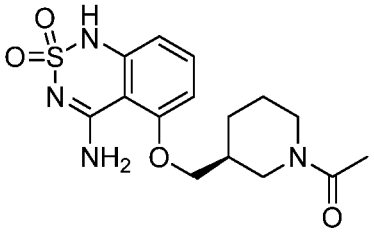

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
N
,

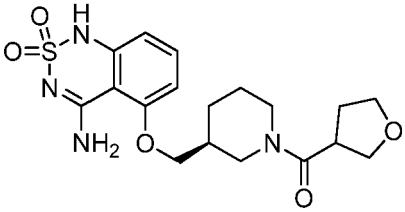

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
N
,

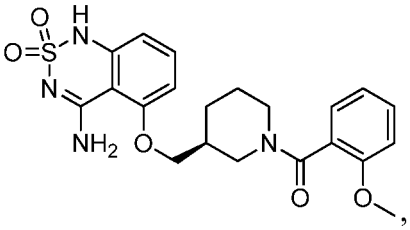

O
H
O=S
N
N
NH2
O
N
O
N
,

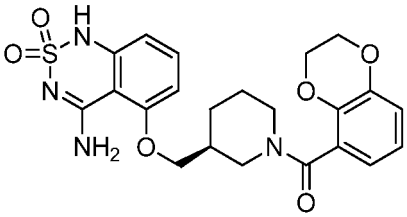


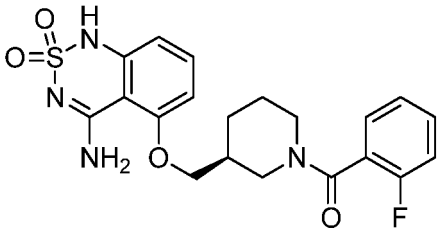


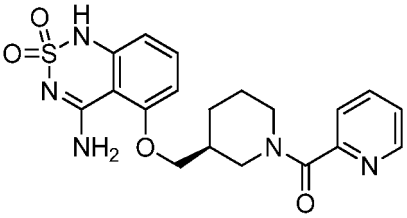


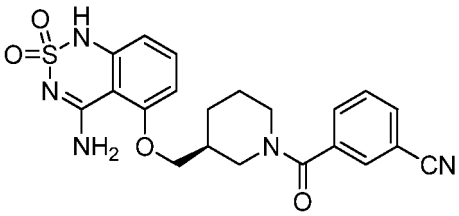


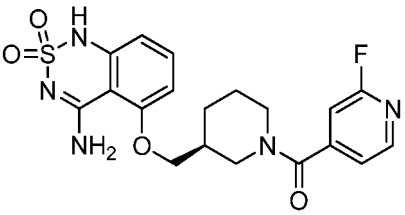


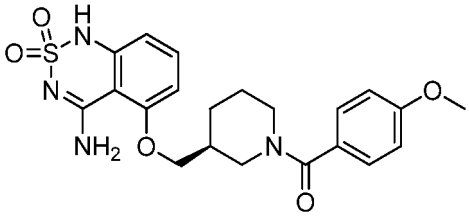


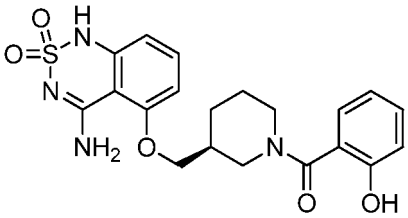
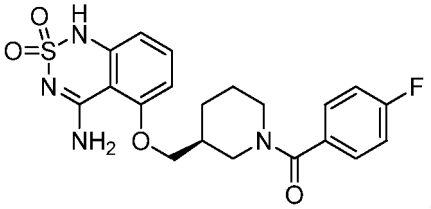
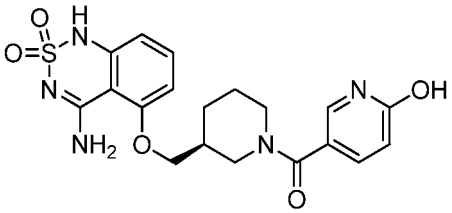
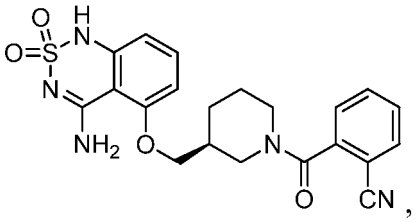
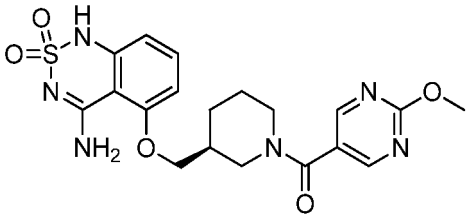
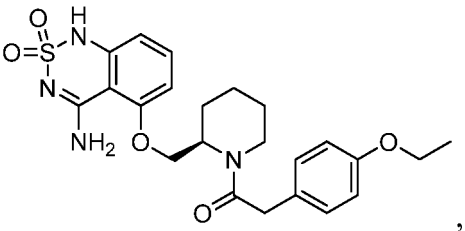
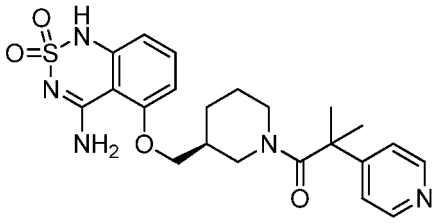
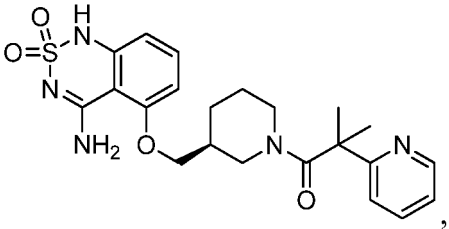
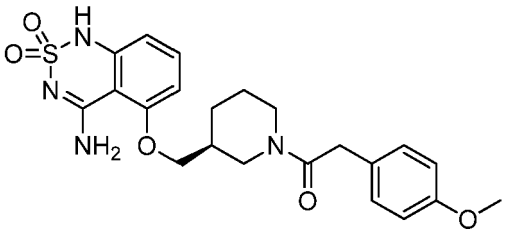
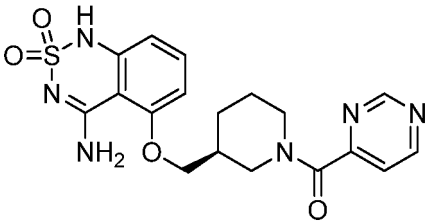
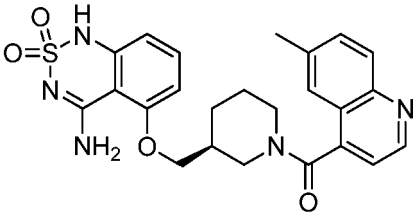
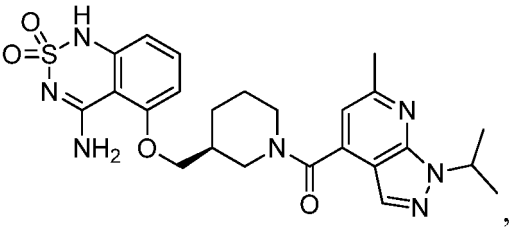
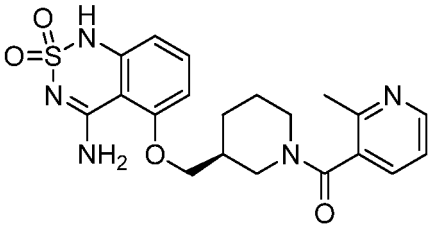
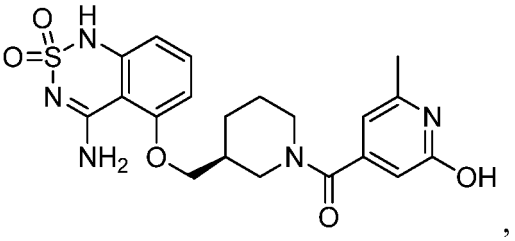


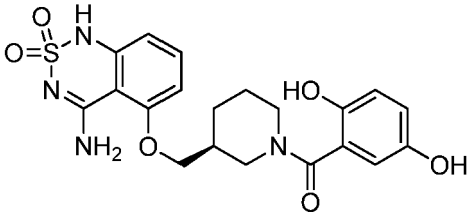
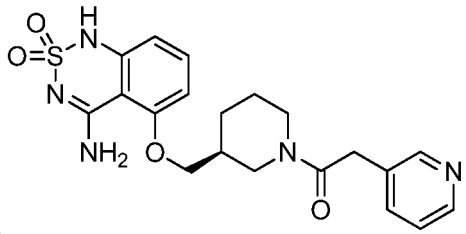
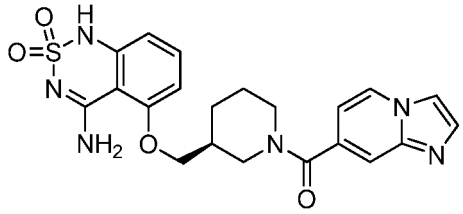
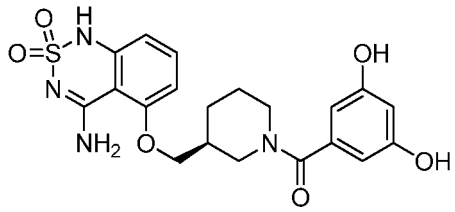
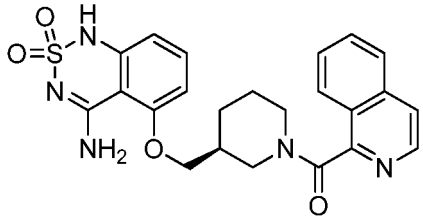
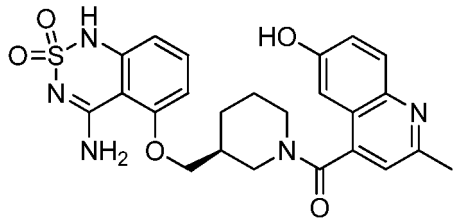
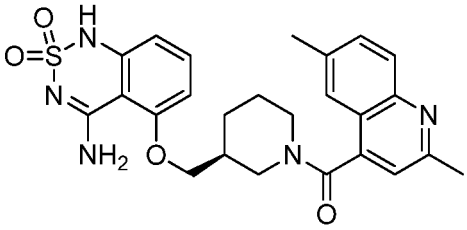
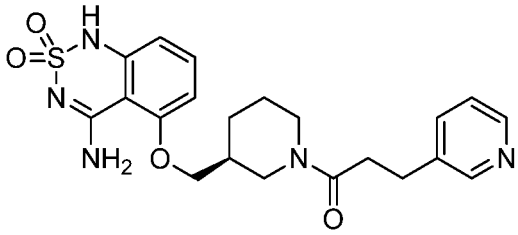
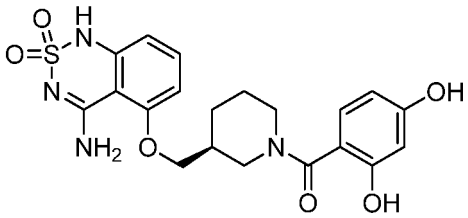
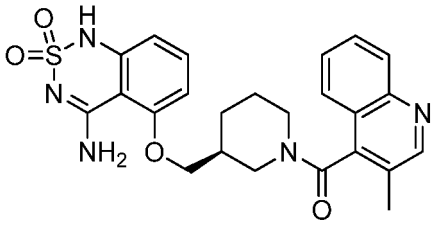
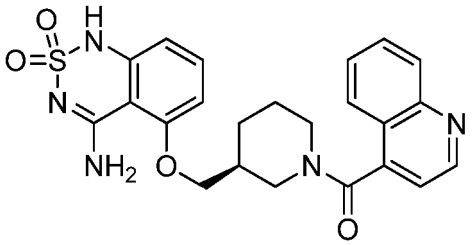
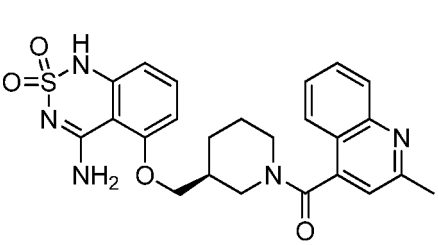


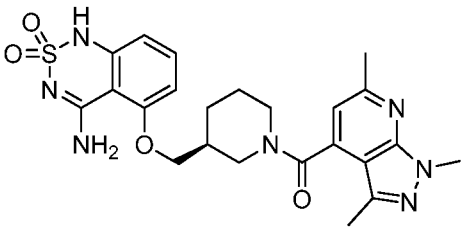


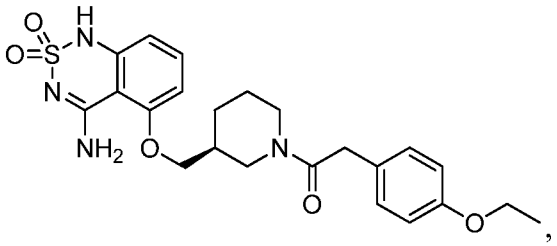


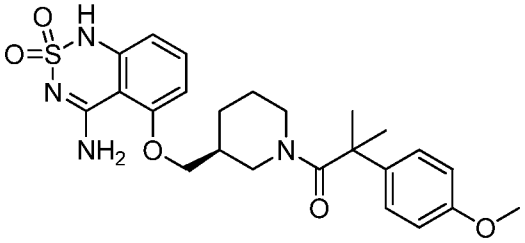


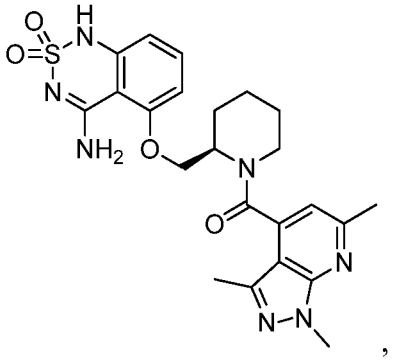

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

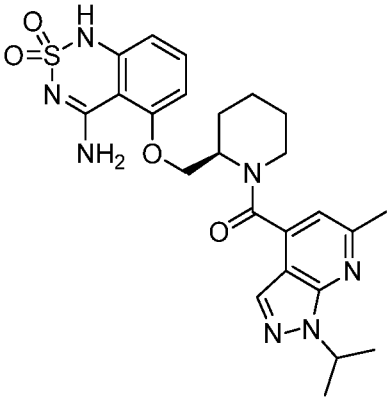

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

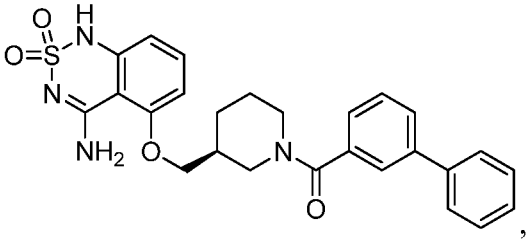

,

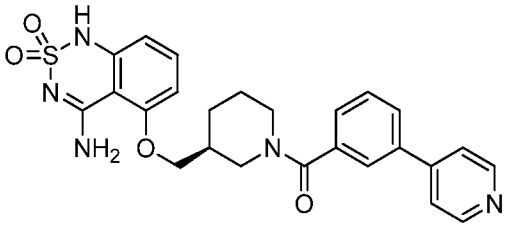

,

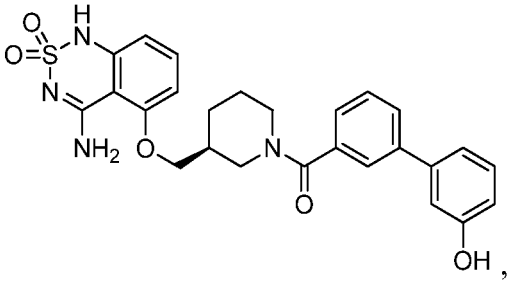

,

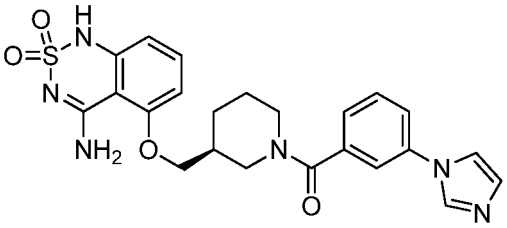

,

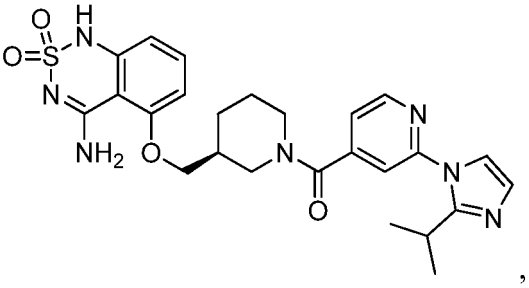

,

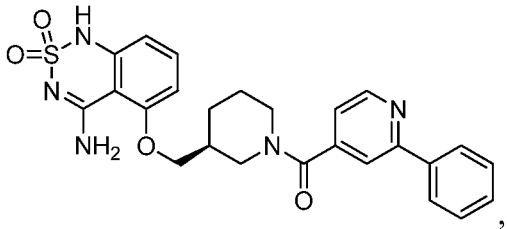

,

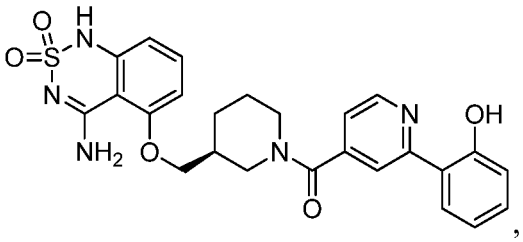

,

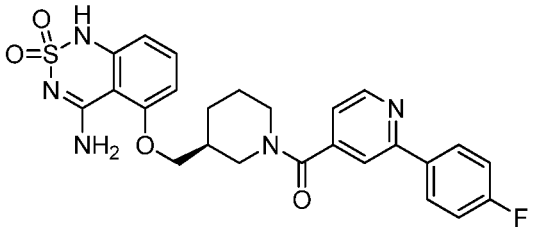

,

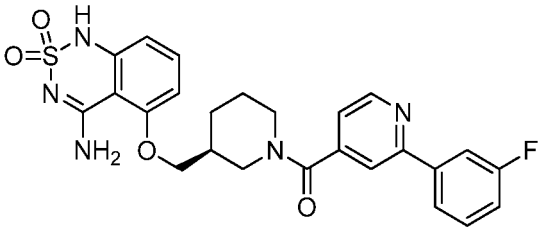

,

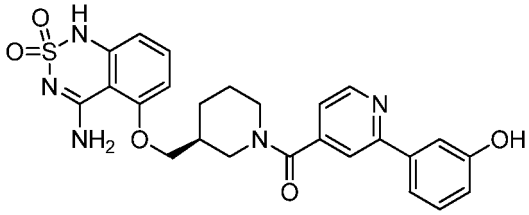

,

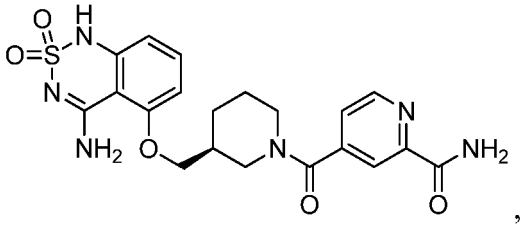

,

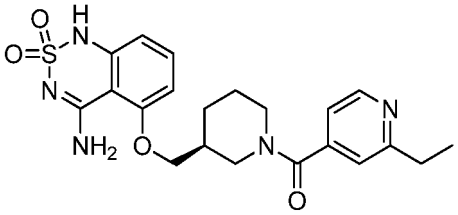

,

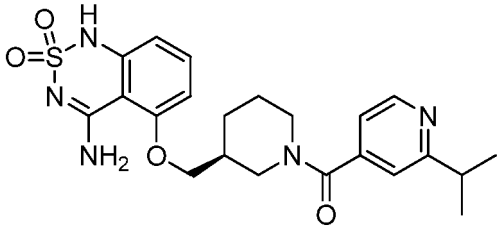

,

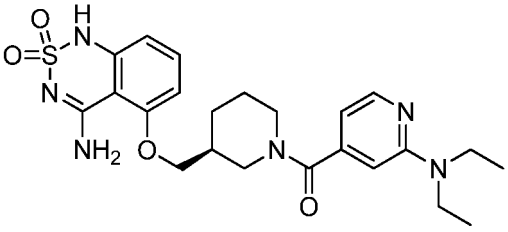

,

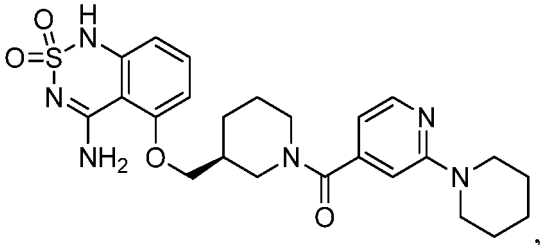

,

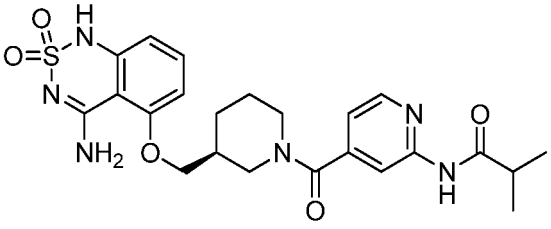

,

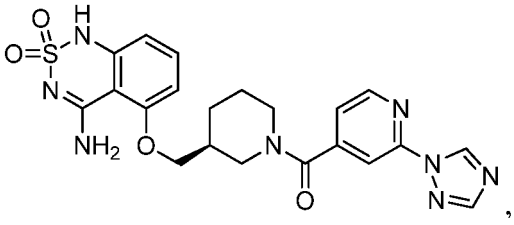

,


,

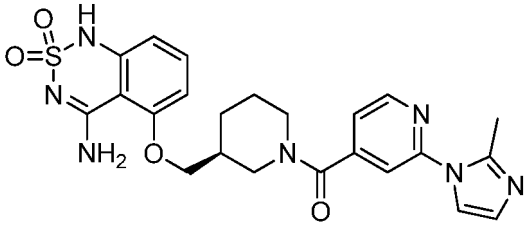

,


,


,


,

, y


.

Composiciones

Los presentes compuestos se pueden usar para uno o más procedimientos de la presente divulgación, por ejemplo, modificando los receptores y sus ligandos asociados con quimiosensibilidad o con sensación o reacción relacionada con quimiosensibilidad. De acuerdo con la presente divulgación, un procedimiento para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular la actividad, estructura, función, expresión y/o modificación de un receptor quimiosensorial así como modular, tratar o tomar medidas profilácticas de una afección, por ejemplo, afección fisiológica o patológica, asociada con un receptor quimiosensorial. En general, una afección fisiológica o patológica asociada con un receptor quimiosensorial incluye una afección, enfermedad o trastorno asociado con el receptor quimiosensorial y/o su ligando, por ejemplo, trastornos gastrointestinales, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales funcionales, etc. En una realización, el procedimiento incluye aumentar o potenciar el sabor dulce. En otra realización, el procedimiento incluye modular un receptor del sabor dulce y/o su ligando expresado en una parte del cuerpo distinta de los botones gustativos, tal como un órgano interno. En general, los compuestos de la presente invención, de manera individual o en combinación, se pueden proporcionar en una composición, tal como, por ejemplo, una composición que se puede ingerir. En una realización, el presente compuesto puede impartir un perfil temporal y/o perfil de sabor más parecido a azúcar a una composición edulcorante combinando uno o más de los compuestos presentes con uno o más edulcorantes en la composición edulcorante. En otra realización, el presente compuesto puede aumentar o potenciar el gusto dulce de una composición poniendo en contacto la composición del mismo con uno o más compuestos presentes para formar una composición modificada. En otra realización, el presente compuesto puede estar en una composición que modula los receptores del sabor dulce y/o sus ligandos expresados en la parte del cuerpo distinta de los botones gustativos.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y sus diversos subgéneros y especies y sus sales y/o solvatos, preferentemente deberían ser comestiblemente aceptables, por ejemplo, considerados adecuados para su consumo en alimentos o bebidas desde la perspectiva de proporcionar a las composiciones comestibles sin modificar un gusto dulce mejorado y/o agradable y no deberían ser significativamente tóxicos o provocar efectos farmacológicos o toxicológicos desagradables o indeseables en un animal o ser humano en las concentraciones habituales a las que se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

Uno de los procedimientos para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es que el compuesto se pruebe y/o se evalúe por un panel de expertos de la Asociación de Fabricantes de Sabores y Extractos (FEMA, por sus siglas en inglés "Flavor and Extract Manufacturers Association") y declarado como "generalmente reconocido como seguro" ("GRAS", por sus siglas en inglés "Generally Recognized as Safe"). El procedimiento de evaluación FEMA/GRAS para los compuestos saborizantes es complejo pero bien conocido para los expertos habituales en las técnicas de la preparación de productos alimenticios, tal como analizan Smith y col. en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21", Food Technology, 57(5), págs. 46-59, mayo de 2003, cuyo contenido completo por la presente se incorpora en el presente documento por referencia. Además del panel de expertos FEMA, el fabricante puede formar un panel de expertos independiente, cualificado en las disciplinas científicas pertinentes, para evaluar la seguridad de un compuesto específico para el estatus GRAS. Este procedimiento se conoce como una "autodeterminación de estatus GRAS". Otro procedimiento para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es obtener una revisión favorable por parte del WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives o JECFA. También hay otros procedimientos de evaluación, tales como una revisión independiente por la agencia de regulación, los cuales son habitualmente conocidos por los expertos habituales en las técnicas de preparación de productos alimenticios.

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar en sus concentraciones de potenciación de ligandos, por ejemplo, concentraciones muy bajas del orden de unas pocas partes por millón, en combinación con uno o más edulcorantes conocidos, naturales o artificiales, de modo que reduce la concentración requerida del edulcorante conocido para preparar una composición que se puede ingerir que tiene el grado deseable de dulzura.

En una realización de la presente invención, los presentes compuestos pueden potenciar, es decir, intensificar o multiplicar, la dulzura de un edulcorante dentro de un amplio intervalo de pH, por ejemplo, desde pH más bajo a pH neutro. El pH más bajo y neutro incluye, pero no se limita a, un pH de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 8,5; de aproximadamente 2,3 a aproximadamente 8,0; de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 y de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 7,3. En una realización, los presentes compuestos pueden potenciar, es decir, intensificar o multiplicar, la dulzura de un edulcorante en un intervalo de pH de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 7,1. En determinadas realizaciones, los presentes compuestos pueden potenciar la dulzura percibida de una concentración fija de un edulcorante en pruebas de sabor a una concentración de compuesto de aproximadamente 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM o 10 μM tanto a un valor de pH más bajo como neutro. En determinadas realizaciones, el factor de potenciación de los presentes compuestos a pH más bajo es sustancialmente similar al factor de potenciación de los compuestos a pH neutro. Dicha propiedad consistente de potenciación del sabor dulce en un amplio intervalo de pH hace de los presentes compuestos buenos candidatos para un extenso uso en una amplia variedad de alimentos y bebidas.

Los edulcorantes conocidos o artificiales de uso común para su uso en dichas composiciones de edulcorantes, incluyen pero no se limitan a, los edulcorantes de sacárido habituales, por ejemplo, sacarosa, fructosa, glucosa y

composiciones edulcorantes que comprenden azúcares naturales, tales como jarabe de maíz, (incluyendo jarabe de maíz con alto contenido de fructosa) u otros jarabes o concentrados de edulcorante derivados de fuentes naturales de fruta y verdura, edulcorantes semisintéticos "alcoholes de azúcar" tales como eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina y similares y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa y alitame. Los edulcorantes incluyen también ácido ciclámico, mogrósido, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, neotame y otros derivados de aspartamo, glucosa, D-triptófano, glicina, maltitol, lactitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos basados en *Stevia* dulce, carrelamo y otros edulcorantes basados en guanidina, etc. El término "edulcorantes" incluye también combinaciones de edulcorantes tal como se desvelan en el presente documento.

En una realización, el presente compuesto se añade a una composición con comestible o no alimenticia, tal como suplementos, nutracéuticos, productos de alimentación funcional (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado reivindicado como que tiene propiedades de promoción de la salud y/o de prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), producto farmacéutico, producto de venta libre (OTC), producto de higiene bucal, productos cosméticos tales como bálsamos de labios edulcorados y otros productos de cuidado personal.

En general, producto de venta libre (OTC) y producto de higiene bucal habitualmente se refiere al producto para uso doméstico y/o personal que se puede vender sin una receta médica y/o sin una visita a un profesional médico. Los ejemplos de productos OTC incluyen, pero no se limitan a, vitaminas y suplementos dietéticos; analgésicos y/o anestésicos tópicos; remedios para la tos, el catarro y la alergia; antihistaminas y/o remedios para la alergia y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y suplementos dietéticos incluyen, pero no se limitan a, vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos dietéticos y cualquier otro producto de o relacionado con o que proporciona nutrición y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquiera de cremas/pomadas/geles usados para aliviar molestias y dolores superficiales o profundos, por ejemplo, dolor muscular; gel de dentición; parches con ingredientes analgésicos y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el catarro y la alergia incluyen, pero no se limitan a, descongestivos, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, productos de confitería medicados, antihistaminas y remedios para la tos, el resfriado y la alergia específicos para niños y productos combinados. Las antihistaminas y/o remedios para la alergia incluyen, pero no se limitan a, cualquier tratamiento sistémico para la fiebre del heno, alergia nasal, mordeduras y picaduras de insectos. Los ejemplos de producto de higiene bucal incluyen, pero no se limitan a, tiras de limpieza bucal, pasta dental, cepillos de dientes, enjuagues bucales/dentales, cuidado de la dentadura, refrescantes bucales, blanqueadores dentales caseros, dentífricos e hilo dental.

En otra realización, los presentes compuestos se añaden a los productos o formulaciones alimenticios o bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones alimenticios o bebidas incluyen, pero no se limitan a coberturas dulces, merengues o glaseados para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de sopa, la categoría de alimentos procesados secos, la categoría de bebidas, la categoría de alimentos preparados, la categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados refrigerados, la categoría de aperitivos, la categoría de productos horneados, la categoría de confitería, la categoría de productos lácteos, la categoría de helados, la categoría de sustitutos de comida, la categoría de pasta y fideos y la categoría de salsas, aderezos y condimentos, la categoría de alimentos infantiles y/o la categoría de pulverizadores.

En general, la categoría de sopa se refiere a sopa enlatada/conservada, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para el fin de esta definición sopa o sopas significa un alimento preparado a partir de carne, aves de corral, peces, verduras, cereales, fruta y otros ingredientes, cocinados en un líquido, que puede incluir piezas visibles de alguno o todos estos ingredientes. Puede ser clara (como un caldo) o espesa (como una crema), ligera, en puré o en trozos, preparada para servir, semicondensada o condensada y se puede servir fría o caliente, como primer plato o como plato principal o como un aperitivo entre comidas (tomada a sorbos como una bebida). La sopa se puede usar como ingrediente para preparar otros componentes alimenticios y puede variar desde caldos (consomé) hasta salsa (sopas a base de crema o queso).

La categoría de alimentos preparados y deshidratados normalmente significa: (i) Productos de ayuda para cocinar tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, que incluyen caldo concentrado, caldo y productos similares a caldo en cubos prensados, comprimidos o polvos o en forma granulada, que se venden por separado como un producto terminado o como ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas para recetas (independientemente de la tecnología); (ii) Productos de soluciones de alimentos tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, incluyendo mezclas de sopa deshidratada, sopas instantáneas deshidratadas, sopas listas para cocinar deshidratadas, preparaciones deshidratadas o ambientales de platos listos para cocinar, comidas y entradas individuales que incluyen platos de pasta, patatas y arroz y (iii) productos de embellecimiento de comidas tales como: condimentos, adobos, aliños de ensalada, aderezos para ensalada, salsas, empanado, mezclas para rebozar, untables no perecederos, salsas de barbacoa, mezclas de receta líquida, concentrados, salsas o mezclas de salsas, que incluyen mezclas de recetas para ensalada, vendidos como un producto final o como un ingrediente dentro de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

La categoría de bebidas normalmente significa bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, que incluyen, pero no se limitan a, bebidas carbonatadas o no carbonatadas, bebidas alcohólicas o no alcohólicas, bebidas listas para beber, formulaciones líquidas concentradas para preparar bebidas tales como sodas y mezclas precursoras de bebidas secas en polvo. La categoría de bebidas también incluye las bebidas alcohólicas, los refrescos, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero no se limitan a, cerveza, sidra/perada, FAB (bebidas alcohólicas aromatizadas, vino y licores. Los refrescos incluyen, pero no se limitan a, bebidas gaseosas, tales como bebidas gaseosas de cola y no de cola; zumo de frutas, tales como zumos, néctares, bebidas de zumo y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua mineral y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o sin gas e incluyen bebidas deportivas, energéticas o elixires; concentrados, tales como concentrados líquidos y en polvo en una medida preparada para beber. Las bebidas, ya sean calientes o frías, incluyen, pero no se limitan a café o café helado, tal como café fresco, instantáneo y combinado; té o té helado, tal como té negro, verde, blanco, oolong y aromatizado y otras bebidas que incluyen polvos, gránulos, bloques o comprimidos aromatizados, malteados o basados en plantas mezclados con leche o agua.

La categoría de aperitivos normalmente se refiere a cualquier alimento que puede ser una comida ligera informal, incluyendo, pero sin limitarse a, aperitivos dulces y salados y barritas de aperitivo. Los ejemplos de aperitivo incluyen, pero no se limitan a, aperitivos de frutas, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, aperitivos extruídos, tortilla/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces y otros aperitivos dulces y salados. Los ejemplos de barritas de aperitivos incluyen, pero sin limitación barritas de granola/muesli, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de frutas y otras barritas de aperitivo.

La categoría de productos horneados normalmente se refiere a cualquier producto alimenticio cuyo procedimiento de preparación implica la exposición a calentamiento o luz solar en exceso. Los ejemplos de alimentos horneados incluyen, pero no se limitan a, pan de molde, bollos, cookies, magdalenas, cereal, pastas tostadas, pastas, gofres, tortillas, galletas, pasteles, bagels, tartas, quiches, tarta, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de los mismos.

La categoría de helados normalmente se refiere a un postre congelado que contiene crema y azúcar y saborizantes. Los ejemplos de helados incluyen, pero no se limitan a: helado de consumo inmediato; helado para llevar a casa; yogur helado y helado artesanal; helados con base de soja, avena, frijol (por ejemplo, frijol rojo y frijol mungo) y arroz.

La categoría de confitería habitualmente se refiere al producto alimenticio que es dulce al gusto. Los ejemplos de confitería incluyen, pero no se limitan a golosinas, gelatinas, confitería de chocolate, confitería de azúcar, chicle y similares y cualquier producto de combinación.

La categoría de sustitutos de comida habitualmente se refiere a cualquier alimento pretendido para sustituir las comidas normales, en particular para las personas que tienen preocupaciones de salud o estado físico. Los ejemplos de sustitutos de comida incluyen, aunque no se limitan a, productos de adelgazamiento y productos de convalecencia.

La categoría de alimentos preparados habitualmente se refiere a cualquier alimento que se puede servir como comida sin preparación o procesamiento extenso. Los alimentos preparados incluyen productos a los que el fabricante ha añadido "habilidades" a la receta, dando como resultado un elevado grado de preparación, finalización y conveniencia. Los ejemplos de alimentos preparados incluyen, pero no se limitan a alimentos preparados enlatados/conservados, congelados, secados, refrigerados; mezclas para cena; pizza congelada; pizza refrigerada y ensaladas preparadas.

La categoría pasta y fideos incluye cualquier pasta y/o fideos que incluyen, pero no se limitan a, pasta enlatada, seca y refrigerada/fresca y fideos normales, instantáneos, refrigerados, congelados y de aperitivo.

La categoría de alimentos enlatados/conservados incluye, pero no se limita a, carne enlatada/conservada y productos cárnicos, pescado/marisco, verduras, tomates, frijoles, fruta, alimentos preparados, sopa, pasta y otros alimentos enlatados/conservados.

La categoría de alimentos procesados congelados incluye, pero no se limita a, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas, pescado/marisco procesado, verduras procesadas, sustitutos cárnicos, patatas procesadas, productos de panadería, postres, alimentos preparados, pizza, sopa, fideos y otros alimentos congelados.

La categoría de alimentos procesados secos incluye, pero no se limita a, arroz, mezclas de postres, alimentos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos normales y fideos instantáneos.

La categoría de alimentos procesados refrigerados incluye, pero no se limita a, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco procesados, kits de almuerzo, frutas frescas cortadas, alimentos preparados, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta fresca y fideos.

La categoría de salsas, aderezos y condimentos incluye, pero no se limita a, pastas y purés de tomate, caldo/cubos

de caldo, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas con base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas/para cocinar, salsas secas/mezclas en polvo, ketchup, mayonesa, mostaza, aliños de ensalada, vinagretas, salsas, productos en escabeche y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría de alimentos para bebés incluye, pero no se limita a, fórmulas con base de leche o soja y otro alimento para bebés preparado, seco.

La categoría de untables incluye, pero no se limita a, mermeladas y conservas, miel, untables de chocolate, untables con base de nueces y untables con base de levadura.

La categoría de productos lácteos habitualmente se refiere a un producto alimenticio producido a partir de leche de un mamífero. Los ejemplos de productos lácteos incluyen, pero no se limitan a productos lácteos para beber, queso, yogur y bebidas de leche agria y otros productos lácteos.

Otros ejemplos para composiciones comestibles, en particular productos o formulaciones de comida y bebida, se proporcionan a continuación. Las composiciones comestibles a modo de ejemplo incluyen una o más de confitería, confitería de chocolate, tabletas, barritas, chocolate recubierto/relleno empaquetado, surtidos en caja, surtidos estándar en caja, miniaturas envueltas en espiral, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otra confitería del chocolate, mentas, mentas normales, mentas fuertes, dulces hervidos, pastillas, gomas, gelatinas y chicles, toffees, caramelos y turrones, productos de confitería medicados, piruletas, regalices, otra confitería del azúcar, gomas, goma de mascar, goma edulcorada, goma sin azúcar, goma funcional, chicle, pan, pan empaquetado/industrial, pan sin empaquetar/artesanal, pastas, tartas, tartas empaquetadas/industriales, tartas sin empaquetar/artesanales, cookies, galletas recubiertas de chocolate, galletas sándwich, galletas rellenas, galletas saladas y crackers, sustitutos del pan, cereales para desayuno, cereales listos para comer, cereales para desayuno familiares, copos de cereal, muesli, otros cereales, cereales para desayuno infantiles, cereales calientes, helado, helado de consumo inmediato, porción individual de helado de leche, porción individual de helado de hielo, multipaquete de helado de leche, multipaquete de helado de hielo, helado para llevar a casa, helado de leche para llevar a casa, postres de helado, helado a granel, helado de hielo para llevar a casa, yogur helado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche de larga duración/UHT, leche entera de larga duración/UHT, leche semidesnatada de larga duración/UHT, leche desnatada de larga duración /UHT, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada simple, saborizada, funcional y otra leche condensada, bebidas de leche saborizadas, bebidas lácteas solo con sabor a leche, bebidas lácteas saborizadas con zumo de fruta, leche de soja, bebidas de leche agria, bebidas lácteas fermentadas, blanqueantes del café, leche en polvo, bebidas lácteas en polvo saborizadas, crema, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no para untar, queso sin procesar, queso sin procesar para untar, queso duro, queso duro empaquetado, queso duro sin empaquetar, yogur, yogur normal/natural, yogur saborizado, yogur de frutas, yogur probiótico, yogur para beber, yogur para beber normal, yogur para beber probiótico, postres refrigerados y no perecederos, postres a base de lácteos, postres a base de soja, aperitivos refrigerados, queso fresco y queso quark, queso fresco y queso quark sencillo, queso fresco y queso quark saborizado, queso fresco y queso quark salado, aperitivos dulces y salados, aperitivos de fruta, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, aperitivos extruídos, tortilla/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros aperitivos dulces y salados, barritas de aperitivo, barritas de granola, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de frutos, otras barritas de aperitivo, productos de sustitución de comidas, productos adelgazantes, bebidas de convalecencia, alimentos preparados, alimentos preparados enlatados, alimentos preparados congelados, alimentos preparados secos, alimentos preparados refrigerados, mezclas para cena, 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 sencillos, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/bol, fideos instantáneos en bolsa, fideos refrigerados, fideos de aperitivo, alimentos enlatados, carne enlatada y productos cárnicos, pescado/marisco enlatado, verduras enlatadas, tomates enlatados, frijoles enlatados, fruta enlatada, alimentos preparados enlatados, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas congeladas, pescado/marisco procesado congelado, verduras procesadas congeladas, sustitutos de carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas cocinadas en horno, otros productos de patata cocinados en horno, patatas congeladas no cocinadas en horno, productos de panadería congelados, postres congelados, alimentos preparados congelados, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas de postres, alimentos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos sencillos, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/bol, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado rebozado refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, alimentos preparados refrigerados, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta refrigerada/fresca, 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, caldo/cubos de caldo, cubos de caldo, gránulos para salsa, caldos y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas con base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en polvo, ketchup, mayonesa, mayonesa normal, mostaza, aliños de ensalada, aliños para ensalada normales, aliños para ensalada bajos en grasa, vinagretas, salsas, productos en escabeche, otras salsas, aderezos y condimentos, alimento para bebés, fórmulas lácteas, fórmula láctea normal, fórmula láctea de continuación, fórmula láctea infantil, fórmula láctea hipoalergénica,

alimentos preparados para bebés, alimentos secos para bebés, otros alimentos para bebés, untables, mermeladas y conservas, miel, untables de chocolate, untables con base de nueces y untables con base de levadura. Las composiciones comestibles a modo de ejemplo también incluyen productos de confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, aperitivos dulces y salados, barritas de aperitivo, productos de sustitución de comidas, alimentos preparados, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos para bebés o untables o una mezcla de los mismos. Las composiciones comestibles a modo de ejemplo también incluyen cereales de desayuno, bebidas dulces o composiciones concentradas sólidas o líquidas para preparar bebidas, idealmente para facilitar la reducción de la concentración de edulcorantes de sacáridos o edulcorantes artificiales previamente conocidos.

Habitualmente al menos una cantidad moduladora del receptor del sabor dulce, una cantidad moduladora del ligando del receptor del sabor dulce, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad de agente saborizante dulce o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los presentes compuestos se añadirá a la composición que se puede ingerir, opcionalmente en presencia de edulcorantes conocidos, por ejemplo, para que la composición que se puede ingerir modificada con sabor dulce tiene un gusto dulce aumentado en comparación con la composición que se puede ingerir preparada sin los compuestos de la presente invención, según lo juzgado por seres humanos o animales en general o, en el caso de ensayos de formulación, según lo juzgado por una mayoría de un panel de al menos ocho probadores de gusto humanos, mediante procedimientos habitualmente conocidos en la técnica.

La concentración de agente saborizante dulce necesaria para modular o mejorar el sabor de la composición que se puede ingerir dependerá, por supuesto, de muchas variables, que incluyen el tipo específico de composición que se puede ingerir y sus diversos otros ingredientes, en especial la presencia de otros agentes saborizantes dulces conocidos y las concentraciones de los mismos, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y condiciones de salud de diversos seres humanos que prueban las composiciones y el efecto subjetivo del compuesto particular en el gusto de dichos compuestos quimiosensoriales.

Una aplicación de los presentes compuestos es para modular (inducir, potenciar o inhibir) el gusto dulce u otras propiedades gustativas de otros sabores dulces naturales o sintéticos y composiciones para ingerir fabricadas a partir de los mismos. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan o proporcionan en sus concentraciones de potenciación de ligando). Por ejemplo, habitualmente se requeriría un amplio pero también bajo intervalo de concentraciones de los compuestos o entidades de la presente invención, es decir, de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm o intervalos 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.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición moduladora del sabor dulce. La composición moduladora del sabor dulce comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura, por ejemplo, una cantidad moduladora del sabor dulce en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en la que la dulzura es mayor que la dulzura proporcionada por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que se puede ingerir que comprende la composición moduladora del sabor dulce de la presente divulgación. En determinadas realizaciones, la presente composición que se puede ingerir está en la forma de un producto alimenticio o de bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un suplemento dietético, medicación de venta libre o producto de higiene bucal.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de sustitución edulcorante que comprende uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura, por ejemplo, a una concentración mayor que la de su concentración de potenciación del ligando en ausencia de un edulcorante, por ejemplo, sacarosa, distinto del presente o presentes compuestos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se proporcionan en una formulación concentrada saborizante, por ejemplo, adecuada para el procesamiento posterior para producir un producto listo para usar (es decir, listo para servir). Por "una formulación concentrada saborizante", se refiere a una formulación que debe reconstituirse con uno o más medios de dilución para convertirse en una composición lista para usar. La expresión "composición lista para usar" se usa en el presente documento de manera intercambiable con "composición que se puede ingerir", lo que representa cualquier sustancia que, tanto sola como combinada con otra sustancia, se puede tomar por vía oral, ya sea para su consumo o no. En una realización, la composición lista para usar incluye una composición que puede ser directamente consumida por un ser humano o un animal. La formulación del concentrado saborizante habitualmente se usa para mezclar con o diluir mediante uno o más medios de dilución, por ejemplo, cualquier ingrediente o producto que se puede consumir o ingerir, para impartir o modificar uno o más sabores al medio de dilución. Dicho procedimiento de uso a menudo se denomina reconstitución. La reconstitución se puede llevar a cabo en un entorno doméstico o industrial. Por ejemplo, un consumidor puede reconstituir un concentrado de zumo de fruta congelado con agua u otro medio acuoso en una cocina para obtener la bebida de zumo de fruta lista para usar. En otro ejemplo, un fabricante puede reconstituir un refresco concentrado de

jarabe con agua u otro medio acuoso a gran escala industrial para producir los refrescos listos para usar. Ya que la formulación concentrada saborizante tiene el agente saborizante o agente modificador del sabor en una concentración mayor que la de la composición lista para usar, la formulación de concentrado saborizante habitualmente no es adecuada para ser consumida directamente sin reconstituir. Hay muchos beneficios de usar y producir una formulación concentrada saborizante. Por ejemplo, un beneficio es la reducción del peso y el volumen para el transporte ya que la formulación de concentrado saborizante se puede reconstituir en el momento de su uso mediante la adición de un disolvente adecuado, sólido o líquido.

La formulación concentrada saborizante comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un vehículo y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. La expresión "como ingrediente modificador del sabor" representa que el compuesto de la presente invención actúa como un agente saborizante o un agente modificador del sabor (tal como un modulador del sabor) en la formulación. El término "vehículo" representa una sustancia accesoria, normalmente inactiva, tal como disolventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se usa en combinación con el presente compuesto y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, agua o almidón pueden ser un vehículo para una formulación concentrada de saborizante. En algunas realizaciones, el vehículo es el mismo que el medio de dilución para reconstituir la formulación concentrada saborizante y en otras realizaciones, el vehículo es diferente del medio de dilución. El término "vehículo" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, vehículo que se puede ingerir de manera aceptable.

El término "adyuvante" representa un aditivo que suplementa, estabiliza, mantiene o potencia la función pretendida o la eficacia del principio activo, tal como el compuesto de la presente invención. En una realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes. El agente saborizante puede ser de cualquier sabor conocido por un experto en la técnica o los consumidores, tal como el sabor de chocolate, café, té, moca, vainilla francesa, mantequilla de cacahuete, chai o combinaciones de los mismos. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes. El uno o más edulcorantes pueden ser cualquiera de los edulcorantes descritos en la presente solicitud. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteína, sales y combinaciones de los mismos. Ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteína y sales se describen en el documento de Estados Unidos 6.468.576, cuyo contenido está incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad para todos los fines.

En una realización, la presente formulación concentrada saborizante puede estar en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en líquido, incluyendo solución y suspensión, sólido, material espumoso, pasta, gel, crema y una combinación de los mismos, tal como un líquido que contiene cierta cantidad de contenido sólido. En una realización, la formulación concentrada saborizante está en forma de un líquido, incluyendo con base acuosa y con base no acuosa. La presente formulación concentrada saborizante puede estar carbonatada o no carbonatada.

La formulación concentrada saborizante pude comprender además un depresor del punto de congelación, un agente de nucleación o ambos como el al menos un adyuvante. El depresor del punto de congelación es un compuesto aceptable para su ingestión que puede deprimir el punto de congelación de un líquido o disolvente al que se le añade el compuesto o agente. Es decir, un líquido o solución que contiene el depresor del punto de congelación tiene un punto de congelación inferior que el líquido o disolvente sin el depresor del punto de congelación. Además de deprimir el inicio del punto de congelación, el depresor del punto de congelación también puede reducir la actividad del agua de la formulación concentrada saborizante. Los ejemplos de depresor del punto de congelación incluyen, pero no se limitan a, carbohidratos, aceites, alcohol etílico, poliol, por ejemplo, glicerol y combinaciones de los mismos. El agente de nucleación denota un compuesto o agente aceptable para su ingestión que es capaz de facilitar la nucleación. La presencia del agente de nucleación en la formulación concentrada saborizante puede mejorar la sensación en boca de los granizados congelados de un granizado congelado y ayudar a mantener las propiedades físicas y el rendimiento del granizado a temperaturas de congelación al aumentar el número de centros de cristalización de hielo deseables. Los ejemplos de agentes de nucleación incluyen, pero no se limitan a, silicato cálcico, carbonato de calcio, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos.

En una realización, la formulación concentrada saborizante se formula para tener una actividad de agua para una vida útil prolongada. La actividad del agua es la relación de la presión del vapor de agua en una formulación con la presión del vapor de agua pura a la misma temperatura. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,85. En otra realización, la formulación concentrada saborizante tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,80. En otra realización, la formulación concentrada saborizante tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,75.

En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 10 veces la concentración del

compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación concentrada saborizante tiene el presente compuesto en una concentración que es hasta 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar.

Utilidades Terapéuticas

En un aspecto de la presente divulgación, los compuestos según la invención pueden utilizarse con fines terapéuticos. Es decir, los compuestos pueden utilizarse en procedimientos para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando para conseguir un efecto terapéutico. Por ejemplo, el presente procedimiento incluye la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, expresado en el organismo en un lugar que no sea los botones gustativos.

En una realización, el procedimiento de la presente divulgación, p. ej., la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, incluye la modulación de la expresión, secreción y/o nivel funcional de células que expresan T1R, asociadas a la producción de hormonas, péptidos y enzimas. En un ejemplo, el procedimiento de la presente invención incluye la modulación del nivel de glucosa, p, ej., los inhibidores de un receptor quimiosensorial, tal como T1R2, pueden utilizarse para disminuir el nivel de glucosa (p. ej., absorción de glucosa) en un sujeto. En otro ejemplo, el procedimiento de la presente invención incluye la modulación del nivel de incretinas, p, ej., el agonista de un receptor quimiosensorial, tal T1R2, puede utilizarse para aumentar el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1, siglas del inglés *glucagon-like peptide 1*) y así aumentar la producción de insulina. En otro ejemplo más, el procedimiento de la presente invención incluye la modulación del nivel de expresión, secreción y/o de actividad de hormonas o péptidos producidos por células que expresan T1R o células productoras de hormonas gastrointestinales, p, ej., ligandos de receptores de 5HT (5-hidroxitriptamina) (p. ej., serotonina), incretinas (p.ej., GLP-1 y polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), gastrina, secretina, pepsina, colecistoquinina, amilasa, grelina, leptina, somatostatina, *etc.* En otro ejemplo adicional, el procedimiento de la presente invención incluye la modulación de las rutas asociadas a hormonas, péptidos y/o enzimas secretados por células que expresan T1R.

En otra realización, el procedimiento de la presente divulgación, p. ej., la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, incluye la modulación de la actividad de las células que expresan T1R (p. ej., T1R1, T1R2 o T1R3), p, ej., células hepáticas (p.ej., hepatocitos, células endoteliales, células de Kupffer, células estrelladas, células epiteliales del conducto biliar, *etc.*), células del corazón (p.ej., endoteliales, cardíacas y del músculo liso, *etc.*), células pancreáticas (p. ej., células alfa, beta, delta, PP neurosecretoras, D1, etc.), células del pezón (p.ej., células epiteliales ductales, *etc.*), células estomacales (p. ej., células mucosas, parietales, principales, G, P/D1), células intestinales (p.ej., células enteroendocrinas, células en cepillo, etc.), células de las glándulas salivales (p. ej., células seromucosas, mucosas, mioepiteliales, células ductales intercaladas, células ductales estriadas, etc.), células L (p. ej., que expresan GLP-1, *etc.*), células enterocromafines (p. ej., que expresan serotonina), células similares a las enterocromafines, células G (p. ej., que expresan gastrina), células D (células delta, p. ej., que expresan somatostatina), células I (p. ej., que expresan colecistoquinina (CCK), células K (p. ej., que expresan el polipéptido inhibidor gástrico), células P/D1 (p. ej., que expresan grelina), células principales (p. ej., que expresan pepsina) y células S (p. ej., que expresan secretina). En un ejemplo, el procedimiento de la presente invención incluye aumentar el nivel de expresión de T1R en células que expresan T1R. En otro ejemplo, el procedimiento de la presente divulgación incluye aumentar el nivel de secreción de las células que expresan T1R.

En otra realización más, el procedimiento de la presente divulgación, por ejemplo, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, incluye la modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con el sistema gastrointestinal, incluyendo sin ninguna limitación afecciones asociadas con la motilidad esofágica (por ejemplo, acalasia cricofaríngea, globo histérico, acalasia, espasmo esofágico difuso y trastornos motores relacionados, esclerodermia que implica el esófago, etc.), trastornos inflamatorios (por ejemplo, reflujo gastroesofágico y esofagitis, esofagitis infecciosa, etc.), úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastrinoma, úlceras y erosiones por estrés, úlceras y erosiones asociadas a fármaco, gastritis, cáncer de esófago, tumores del estómago, trastornos de absorción (por ejemplo, absorción de nutrientes específicos tales como carbohidrato, proteína, aminoácido, grasa, colesterol y vitaminas solubles en grasa, agua y sodio, calcio, hierro, vitaminas solubles en agua, etc.), trastornos de mala absorción, defectos en la función de la mucosa (por ejemplo, trastornos inflamatorios o infiltrativos, anomalías bioquímicas o genéticas, trastornos endocrinos y metabólicos, enteropatía perdedora de proteína, etc.), enfermedades autoinmunes del tracto digestivo (por ejemplo, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal,

complicaciones de enfermedad inflamatoria del intestino, manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos de motilidad intestinal, trastornos vasculares del intestino, trastornos anorrectales (por ejemplo, hemorroides, inflamación anal, etc.), cáncer colorrectal, tumores del intestino delgado, cánceres del ano, alteraciones del metabolismo hepático, hiperbilirrubinemia, hepatitis, hepatopatía inducida por alcohol y cirrosis, cirrosis biliar, neoplasias del hígado, enfermedades infiltrativas y metabólicas que afectan al hígado (por ejemplo, hígado graso, síndrome de reye, glucogenosis diabética, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Wilson, hemocromatosis), enfermedades de la vesícula biliar y los conductos biliares, trastornos del páncreas (por ejemplo, pancreatitis, insuficiencia exocrina pancreática, cáncer de páncreas, etc.), tumores endocrinos del tracto gastrointestinal y el páncreas, etc.

En otra realización más, el procedimiento de la presente divulgación, por ejemplo, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, incluye la modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con trastornos metabólicos, por ejemplo, apetito, peso corporal, ingesta de alimentos o líquidos o la reacción de un sujeto a la ingesta de alimentos o líquidos o el estado de saciedad o la percepción de un sujeto de un estado de saciedad, ingesta y regulación nutricional, (por ejemplo, desnutrición proteico-energética, problemas fisiológicos asociados con la malnutrición proteico-energética, etc.), obesidad, obesidad secundaria (por ejemplo, hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, insulinoma, trastornos hipotalámicos, etc.), trastornos alimenticios (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia, etc.), deficiencia y exceso de vitaminas, metabolismo de la insulina, diabetes (de tipo I y de tipo II) y complicaciones de las mismas (por ejemplo, anomalías circulatorias, retinopatía, nefropatía diabética, neuropatía diabética, úlceras del pie diabético, etc.), metabolismo de la glucosa, metabolismo de las grasas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperlipoproteinemias, etc.

En otra realización más, el procedimiento de la presente divulgación, por ejemplo, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando, incluye la modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con trastornos gastrointestinales funcionales, por ejemplo, en ausencia de una afección patológica particular tal como úlcera péptica y cáncer, un sujeto tiene dispepsia abdominal, por ejemplo, sensación de distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, reflujo del ácido gástrico o movimiento intestinal anormal (estreñimiento, diarrea y similares), opcionalmente basándose en la retención de los contenidos en el tracto gastrointestinal, especialmente en el estómago. En un ejemplo, los trastornos gastrointestinales funcionales incluyen una afección sin ninguna enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal, pero con uno o más síntomas gastrointestinal reproducibles que afectan a la calidad de vida de un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

Los trastornos gastrointestinales funcionales a modo de ejemplo incluyen, sin ninguna limitación, dispepsia funcional, afección de reflujo gastroesofágico, gastroparesia diabética, esofagitis por reflujo, disfunción gastrointestinal posoperativa y similares, náuseas, vómitos, sensación nauseabunda, acidez de estómago, sensación de distensión abdominal, estómago pesado, eructos, contracciones en el pecho, dolor de pecho, molestias gástricas, anorexia, disfagia, reflujo o acidez gástrica, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, falta de aliento, sensación de ahogo, baja estímulo o nivel de energía, obstrucción faríngea, sensación de sustancia extraña, fatigabilidad fácil, rigidez del cuello, miotonía, sequedad de la boca (boca seca, sed, etc.), taquipnea, sensación de ardor en el tracto gastrointestinal, sensación de frío en las extremidades, dificultad en la concentración, impaciencia, trastorno del sueño, dolor de cabeza, malestar general, palpitación, sudor nocturno, ansiedad, mareos, vértigo, sofocos, sudor excesivo, depresión, etc.

En otra realización más, el procedimiento de la presente divulgación, por ejemplo, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye aumentar o promover la digestión, absorción, nivel de nutrientes en sangre y/o la motilidad del tracto gastrointestinal en un sujeto, por ejemplo, promoción del vaciado gástrico (por ejemplo, limpieza del contenido del estómago), reducción de la distensión abdominal en el periodo postprandial temprano, mejora de la anorexia, etc. En general, dicha promoción se puede conseguir tanto directamente como mediante el aumento de la secreción de una entidad reguladora, por ejemplo, hormonas, etc.

En otra realización más, el procedimiento de la presente divulgación, por ejemplo, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye el aumento de una o más funciones gastrointestinales de un sujeto, por ejemplo, para mejorar la calidad de vida o el estado de salud de un sujeto.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o una sal, solvato y/o profármaco de los mismos, opcionalmente con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o una sal, solvato y/o profármaco del mismo y una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma de administración apropiada para un paciente.

En una realización, cuando se administran a un paciente, los compuestos de la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables opcionales son estériles. En una realización, cuando un compuesto de la presente invención se administra por vía intravenosa, el agua es un vehículo preferido. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol,

talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponantes del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos de la presente invención en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald y col., patente de Estados Unidos n.º 5.698.155). En la técnica se han descrito otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª edición, 2000).

Para administración tópica, un compuesto de la presente invención se puede formular en forma de soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc. tal como se conoce bien en la técnica.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar. Las formulaciones sistémicas se pueden fabricar en combinación con otro ingrediente activo que mejora el aclaramiento mucocilar del moco de las vías respiratorias o reduce la viscosidad del moco. Estos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores del canal de sodio, antibióticos, N-acetil cisteína, homocisteína y fosfolípidos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Habitualmente, los compuestos de la presente invención para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Para inyección, un compuesto de la presente invención se puede formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Cuando sea necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente de solubilización.

Las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran bien por separado o bien mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado o concentrado sin agua en un recipiente herméticamente cerrado tal como una ampolla o saquito que indica la cantidad del principio activo. Cuando el compuesto de la presente invención se administra mediante infusión, esta se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica, estéril. Cuando el compuesto de la presente invención se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua o solución salina estéril para inyección, de modo que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

Para administración transmucosal, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son normalmente conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, 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 aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéutica de sabor agradable.

Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones farmacéuticas pueden estar recubiertas para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos administrados por vía oral de la presente invención. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno circundante a la cápsula es embebido por el compuesto conductor, que se hincha para desplazar el agente o la composición agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero en oposición a los perfiles indicados de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un

material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos habituales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos preferentemente son de calidad farmacéutica.

Para preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes aceptables 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 a entre aproximadamente 5,0 mM a aproximadamente 50,0 mM), etc. Adicionalmente, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares acilcarnitinas y similares.

Para administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc., formulados de una manera convencional.

Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquido y dispositivos de aerosol EHD normalmente incluirán un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferentemente, 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 de fármaco líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de Estados Unidos n.º 5.112.598; Biesalski, patente de Estados Unidos n.º 5.556.611).

Un compuesto de la presente invención se puede formular también en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio habituales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto de la presente invención también se puede preparar como una preparación en depósito. Dichas formulaciones de acción prolongadas se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

Un compuesto de la presente invención, y/o una composición farmacéutica del mismo, se usará normalmente en una cantidad eficaz para lograr el fin pretendido. Para su uso para tratar o prevenir enfermedades o trastornos, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La cantidad de un compuesto de la presente invención se será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular desvelado en el presente documento depende de la naturaleza del trastorno o la afección y se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La cantidad de un compuesto de la presente invención administrada dependerá, por supuesto, de, entre otros factores, el sujeto a tratar, el peso del sujeto, la gravedad de la aflicción, la forma de administración y el criterio del médico que lo receta.

Por ejemplo, la dosis debe administrarse en una composición farmacéutica mediante una única administración, mediante múltiples aplicaciones o con liberación controlada. En alguna realización, los compuestos de la presente invención se suministran mediante administración oral de liberación sostenida. La dosificación se puede repetir de manera intermitente, se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar tanto como se requiera para el tratamiento eficaz de la patología o el trastorno.

Los intervalos de dosis adecuadas para administración oral dependen de la potencia, pero normalmente están entre aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosis se pueden determinar con facilidad mediante procedimientos conocidos para el experto habitual en la técnica.

Los intervalos de dosis adecuados para administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosis adecuados para administración intranasal normalmente son de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios normalmente contienen de aproximadamente 0,01 miligramo a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal y comprende el principio activo en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso. Las dosis recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de respuesta a la dosis que provienen de sistemas de ensayos en modelos animales o *in vitro*. Dichos modelos y sistemas animales se conocen bien en la técnica.

En una realización, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención descrito en el presente documento proporcionará beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la presente invención se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos habituales y se puede determinar con facilidad por el experto en la técnica. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de la presente invención preferentemente exhibirá índices particularmente altos en el tratamiento de enfermedades y trastornos. La dosis de un compuesto de la presente invención descrito en el presente documento preferentemente estará en un intervalo de concentraciones de circulación que incluyen una dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad.

En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden usar en terapia de combinación con al menos otro agente. El compuesto de la presente invención y/o la composición farmacéutica del mismo y el otro agente pueden actuar de manera aditiva o, más preferentemente, de manera sinérgica. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención y/o la composición farmacéutica del mismo se administra de manera concurrente con la administración de otro agente, el cual puede ser parte de la misma composición farmacéutica que el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica diferente. En otras realizaciones, una composición farmacéutica de la presente divulgación se administra antes o después de la administración de otro agente.

Preparaciones

Los materiales de partida usados para preparar los compuestos de la invención, es decir las distintas subclases y especies estructurales de los compuestos de los precursores sintéticos de los presentes compuestos de fórmula (I), a menudo son compuestos conocidos o se pueden sintetizar por procedimientos conocidos descritos en la literatura o están disponibles en el comercio de distintas fuentes bien conocidas por los expertos habituales en la técnica, tales como, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri USA y sus subsidiarios Fluka y Riedel-de Haen, en sus otras mundiales y otros suministradores químicos bien conocidos tales como Fisher Scientific, TCI America de Philadelphia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de South San Francisco, CA y ASDI Biosciences de Newark, DE.

Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede llevar a cabo con facilidad la síntesis de muchos materiales de partida y las manipulaciones posteriores sin más guía, es decir, está dentro del ámbito y la práctica del experto en la técnica llevar a cabos muchas manipulaciones deseadas. Estas incluyen la reducción de los compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación, saponificación, nitraciones, hidrogenaciones, aminación reductora y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos habituales tales como March's Advanced Organic Chemistry (3ª edición, 1985, Wiley-Interscience, Nueva York), Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis y en los distintos volúmenes y ediciones de Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weilo) y similares. Muchos procedimientos generales para la preparación de los materiales de partida que comprenden anillos heterocíclicos, heteroarilo y arilo sustituidos de forma variada (los precursores de Ar, hAr^1 y/o hAr^2) se pueden encontrar en Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weilo), cuyos diversos volúmenes y ediciones están disponibles en Georg Thieme Verlag, Stuttgart. Las divulgaciones completas de los tratados mencionados anteriormente están incorporadas por referencia en el presente documento en su totalidad por sus procedimientos con referencia a las enseñanzas para sintetizar compuestos orgánicos y sus precursores.

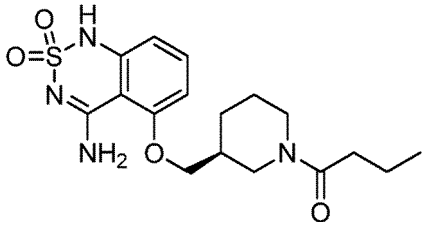
El experto en la técnica también apreciará con facilidad que determinadas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad se enmascara o protegen en la molécula, evitando de este modo cualquier reacción secundaria no deseada y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo el experto en la técnica utiliza grupos protectores para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y también están incluidas dentro del ámbito del experto en la técnica. Se pueden encontrar ejemplos de muchas de estas manipulaciones por ejemplo en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Sons (1999).

Algunos procedimientos sintéticos a modo de ejemplos que se pueden usar para preparar los presentes compuestos o los intermedios de los mismos se pueden encontrar en el documento WO 2010/014666, titulado "Processes and Intermediates for Making Sweet Taste Enhancers" y publicado el 4 de febrero de 2010.

Ejemplos

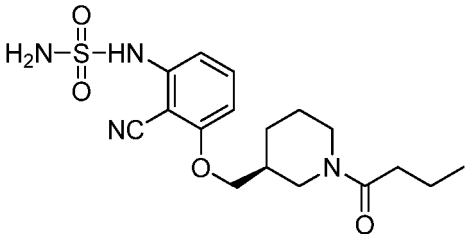
Habiendo ahora descrito de forma general la invención, la misma se entenderá más fácilmente mediante referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes. Se entiende que se pueden realizar diversas modificaciones y cambios a las realizaciones a modo de ejemplos desveladas en el presente documento sin apartarse del ámbito de la invención. Los compuestos que no están dentro del ámbito de las reivindicaciones se marcan con un asterisco *.

Ejemplo 1: **(S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona**



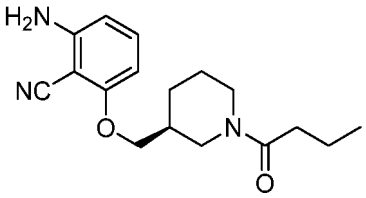
A una solución en agitación de (S)-2-sulfamoilamino-6-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 1a, 9,5 g, 24,97 mmol) en EtOH (65 ml) se le añadió NaOH ac. (2,0 N, 37 ml, 74,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 2 N. El precipitado se recogió por filtración, se volvió a cristalizar en EtOH/H_2O y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 g) con un 63 % de rendimiento. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 0,82-0,86 (m, 3H), 1,30-1,51 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,71-3,12 (m, 2H), 3,63-3,86 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,77 (d, J = 20 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 10,91 (s, 1H). EM 381 (MH^+). Elem. Anal. Calc.: C, 53,67 %; H, 6,36 %; N, 14,73 %. Encontrado: C, 53,64 %; H, 6,63 %; N, 14,73 %

Ejemplo 1a: (S)-2-sulfamoilamino-6-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo



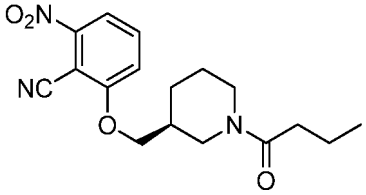
A una solución de (S)-2-amino-6-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 1b, 9,2 g, 30,53 mmol) en DMA (60 ml) se le añadió cloruro de sulfamoílo (Ejemplo 1f, 10,54 g, 91,58 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche, después se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un gel incoloro (9,5 g) con un 82 % de rendimiento. EM 381 (MH^+).

Ejemplo 1b: (S)-2-amino-6-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo



A una solución de (S)-2-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 1c, 9,92 g, 32,92 mmol) en ácido acético (60 ml) y THF (60 ml), se le añadió polvo de hierro (5,5 g, 98,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y después se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en DCM/EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (9,92 g, 93 % en 2 etapas). EM 302 (MH^+).

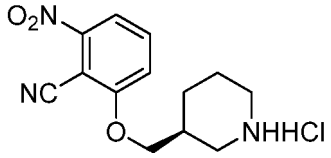
Ejemplo 1c: (S)-2-((1-butirilpiperidin-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo



A una suspensión de clorhidrato de (S)-2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 1e, 9,8 g, 32,92 mmol) en CH_2Cl_2 (550 ml) y DMF (50 ml) se le añadió trietilamina (9,2 ml, 65,84 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió una solución de ácido butírico (3,33 ml, 36,21 mmol), EDCI (6,94 g, 36,21 mmol)

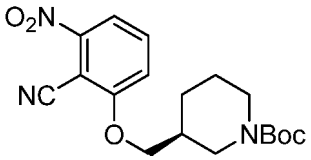
y HOBt (4,89 g, 36,21 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl 0,5 N, agua, $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un gel de color pardo claro, usado tal cual en la etapa siguiente. EM 332 (MH^+).

Ejemplo 1d: Clorhidrato de (S)-2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo



A una solución de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 1e, 41,74 g) en dioxano (115 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo se le añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (70 ml, 280 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se evaporó a presión reducida. Se añadió Et_2O (700 ml) al residuo y la suspensión se calentó a reflujo durante una hora. El sólido se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar clorhidrato de (*S*)-2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo en forma de un sólido de color melocotón claro (24,64 g, 89 % de rendimiento en dos etapas). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47-1,30 (m, 1H). 1,77-1,62 (m, 1H), 1,84 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,87-2,68 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 4,15 (dd, *J* = 9,7, 7,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 9,7, 5,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 9,20-8,89 (m, 2H). EM 262 (MH^+).

Ejemplo 1e: 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

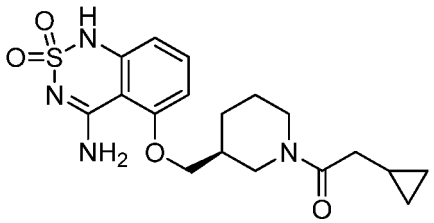


A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 l, equipado con un embudo de adición y termómetro, se le añadió THF anhidro (700 ml) y NaH (60 % en peso, 3,90 g, 97,5 mmol). La suspensión se enfrió en un baño de isopropanol/hielo seco hasta que la temperatura interna fue de aproximadamente -20 °C. Se añadió 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (20,0 g, 92,9 mmol) disuelto en THF anhidro (300 ml) gota a gota mediante el embudo de adición, manteniendo la temperatura interna entre -20 °C a -15 °C. Una vez se completó la adición, la reacción se agitó durante 45 minutos a una temperatura entre 0 °C a 10 °C. Después, la reacción se enfrió a -70 °C y se añadió una solución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (19,9 g, 103 mmol) en DMF anhidra (200 ml) gota a gota mediante el embudo de adición. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante una noche y el THF se eliminó a presión reducida. La solución restante se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución saturada de NH_4Cl (200 ml) enfriada. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (41,74 g) en bruto en forma de un sólido de color naranja. EM 262 (MH^+ - Boc). Este material se usó sin purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 1f: Cloruro de sulfamoílo

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (65,2 g, 461 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de ácido fórmico (17,4 ml, 461 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C, se agitó durante 2 horas y el disolvente en bruto se eliminó por decantación. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar cloruro de sulfamoílo (48 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

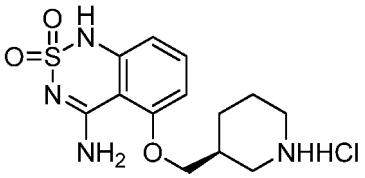
Ejemplo 2: (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-ciclopropiletanona



A una solución de 2,2-dióxido de clorhidrato de (*S*)-4-amino-5(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

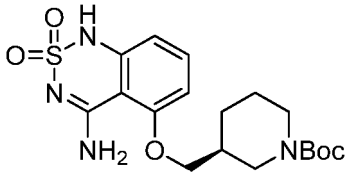
(Ejemplo 2a, 694 mg, 2,0 mmol) en H_2O/ACN (5 ml, 1:1) se le añadió trietilamina (228 ul, 2,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min se añadió a la mezcla una solución de ácido 2-ciclopropilacético (200 mg, 2,0 mmol), HOBt (272 mg, 2,0 mmol) y EDCI-HCl (382 mg, 2,0 mmol) en H_2O/ACN (5 ml, 1:1). Se añadió un equivalente más de trietilamina (228 ul, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto se eliminó de la solución y se recogió por filtración al vacío. El compuesto se purificó mediante CLAR FI (del 10 al 90 % de EtOH en agua), después se diluyó con 10 ml de agua y se añadieron 200 mg de $NaHCO_3$. La solución se calentó a 90 °C durante 20 minutos, hasta que todo el compuesto se disolvió, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con una solución de HCl 1 N. El producto precipitó y se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 52,3 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 0,12 (s a, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,96 (s a, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,98 (s a, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (s a, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,67 (s a, 0,5H), 3,85 (s a, 0,5H), 4,09 (m, 3H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H). M + H = 393.

Ejemplo 2a: 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



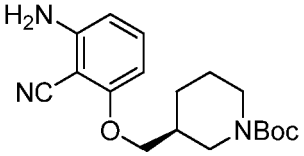
Una solución de 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 2b, 7,0 g, 17,1 mmol) en HCl conc.:MeOH (1:1, 170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar el producto deseado (3,75 g, 63,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,29 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 6,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). EM 311 (MH^+).

Ejemplo 2b: 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



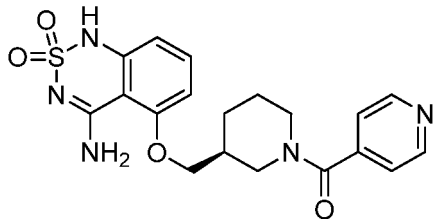
A una solución de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 2c, 11,0 g, 33,2 mmol) en DMA (100 ml) se le añadió piridina (13,4 ml, 166 mmol) y cloruro de sulfamoílo (7,64 g, 66,4 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora hasta que se completó la reacción según la CLEM. Se añadió $NaHCO_3$ saturado hasta que la mezcla se hizo neutra y la solución se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se diluyó con EtOH (100 ml) y NaOH (66,4 ml, 132,8 mmol, solución 2 M) se añadió y la solución se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se enfrió más hasta 0 °C y se neutralizó con HCl 2 N. Se añadió agua y el producto deseado se eliminó. El producto se eliminó después por filtración y se secó para producir el compuesto del título (7,0 g, 51,4 %). (M + H) - Boc = 311.

Ejemplo 2c: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo



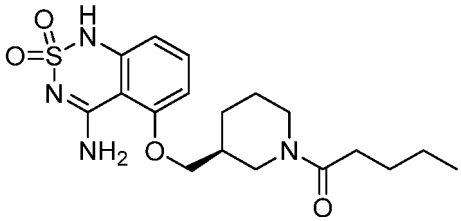
A una solución de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 1e, 13 g, 36 mmol) en EtOAc (200 ml) se le añadió Pd/C (3,82 g, 3,6 mmol solución al 10 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 6 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (11 g, 92,3 %). (M + H) - Boc = 232.

Ejemplo 3: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridin-4-il)metanona



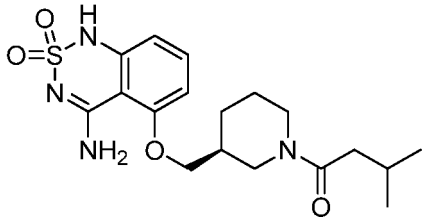
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de clorhidrato de (S)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Ejemplo 2a) y ácido isonicotínico (55 % de rendimiento). P.f.: >250 °C. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41-1,89 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,92-3,09 (m, 2H), 3,36-3,55 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,12-4,31 (m, 2H), 6,57-6,80 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 3H), 7,51, 7,81 (s, 1H), 8,16, 8,40 (s, 1H), 8,61-8,65 (m, 2H), 10,95 (s, 1H). EM 416 (MH^+).

Ejemplo 4: (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pentan-1-ona



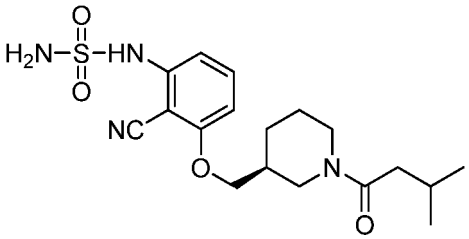
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de clorhidrato de (S)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Ejemplo 2a) y ácido pentanoico (74,6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 0,85 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,28 (sext, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,40 (m, 2H), 1,47 (pent, 2H, *J* = 7,3 Hz), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,93 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,74 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,43 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,78 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H). M + H = 395.

Ejemplo 5: (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



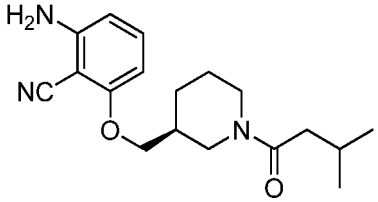
A una solución en agitación de (*S*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 5a, 19,5 g, 49,4 mmol) en EtOH (130 ml) se le añadió solución 2 N de NaOH (84 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C hasta que la CL/EM confirmó que el material de partida se consumió, aproximadamente 18 horas. La mezcla se concentró para eliminar el etanol, se diluyó con agua (500 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). Se añadió etanol (100 ml) a la fase acuosa y la mezcla se acidificó con solución ac. 1 M de HCl hasta pH = 3. El precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío para dar un sólido de color blanco que después se suspendió en etanol (300 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió a 0 °C. El precipitado se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17,7 g, 82 % de rendimiento). Este material se combinó con varios lotes distintos sintetizados siguiendo el mismo procedimiento. Una suspensión de los lotes combinados (73,6 g, 186,57 mmol) en agua (1500 ml) se trató con una solución de $NaHCO_3$ (39,18 g, 466,43 mmol, 2,5 equivalentes) en agua (500 ml) y se calentó a 98 °C durante 12 h, hasta su disolución completa. La solución caliente se filtró después para eliminar las partículas finas no disueltas y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se trató gota a gota con HCl 0,3 M hasta pH neutro, seguido de HCl 2 M hasta pH 3 y la solución se agitó de nuevo durante 30 minutos. El precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (72,44 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 0,89 (d, 6H, *J* = 4,0 Hz), 1,37-1,47 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,94-2,19 (m, 4H), 2,96 (s a, 2H), 3,55-4,14 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,45 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,78 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H). EM 395 (MH^+). Pf. 237-238.

Ejemplo 5a: (*S*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il) metoxi)benzonitrilo



A una solución en agitación de (*S*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (ejemplo 5b, 54,55 g, 172,95 mmol) en DMA (110 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo se le añadió cloruro de sulfamoílo (55 g, 476 mmol) en dos porciones (20 g y 35 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C en atmósfera de N_2, después a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría con agitación rápida (2 l) para proporcionar una solución lechosa. Se añadieron 800 ml más de agua en varias porciones para precipitar el producto deseado (en este punto la solución lechosa se había hecho transparente). El precipitado se recogió mediante decantación del agua y se suspendió en acetato de etilo (500 ml), después se agitó rápidamente hasta que se convirtió en un sólido fino de color blanco. El material sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar (*S*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (59,25 g, 150,2 mmol) con un 87 % de rendimiento. EM 395 (MH^+)

Ejemplo 5b: (*S*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo

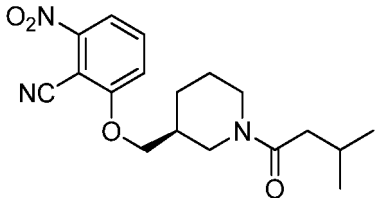


A una solución de (*S*)-2-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 5c, 43,26 g, ~18,0 mmol) en ácido acético glacial (35 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo se le añadió polvo de hierro (2,02 g, 36,1 mmol). La solución se agitó en atmósfera de N_2 a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un lecho de Celite, se aclaró bien con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó después sucesivamente con Na_2CO_3 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0-60 % de EtOAc/hexanos seguido de cristalización en EOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (27,01 g, 85,63 mmol, 71 % en dos etapas). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 20 °C) δ 0,79-0,92 (3xd, J = 6,4 Hz, 6H), 1,19-1,46 (m, 2H), 1,51-2,01 (m, 4H), 2,03-2,25 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 10,4, 12,8 Hz, 0,3H), 2,75-2,88 (m, 0,6H), 2,92-3,10 (m, 1H), 3,65-4,08 (m, 3,6H), 4,27-4,40 (dm, 0,3H), 5,98 & 6,00 (s y s, 2H), 6,18 (pseudo t, J = 8,4 y 9,2 Hz, 1H), 6,32 (pseudo d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H). EM 316 (MH^+).

Como alternativa el (S)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 5b) se puede preparar como sigue:

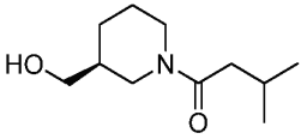
Una solución de (S)-1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (Ejemplo 5d) (42 g, 210,75 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (300 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 8,43 g, 273,97 mmol, 1,63 equiv.) en THF anhidro (600 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 25 °C y se agitó durante 1 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. Una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (22,95 g, 168,6 mmol, 1 equiv.) en THF (300 ml) se añadió gota a gota. La reacción se calentó lentamente a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta aproximadamente 400 ml de material residual. Se añadió cloruro de amonio saturado (200 ml). Después de agitar vigorosamente durante 15 minutos, se añadió EtOAc (800 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos más. La fase orgánica se lavó posteriormente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (Hex/EtOAc para proporcionar el producto deseado (44,6 g, 141,40 mmol, 83,87 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) δ 0,79-0,92 (3xd, J = 6,4 Hz/cada uno, 6H), 1,19-1,46 (m, 2H), 1,51-2,01 (m, 4H), 2,03-2,25 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 10,4, 12,8 Hz, 0,3H), 2,75-2,88 (m, 0,6H), 2,92-3,10 (m, 1H), 3,65-4,08 (m, 3,6H), 4,27-4,40 (dm, 0,3H), 5,98 & 6,00 (s y s, 2H), 6,18 (pseudo t, J = 8,4 y 9,2 Hz, 1H), 6,32 (pseudo d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H). EM 316 (MH^+)

Ejemplo 5c: (*S*)-2-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo



A una suspensión de clorhidrato de (S)-2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 1e, 35,84 g, 120,41 mmol) en DCM (600 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo se le añadió trietilamina (42 ml, 300,94 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de isovalerilo (2,77 ml, 132,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N_2 durante 30 minutos a 0 °C, después a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (*S*)-2-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo en bruto en forma de un aceite de color pardo dorado (43,26 g). EM 346 (MH^+). Este material se usó sin purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 5d: (S)-1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona

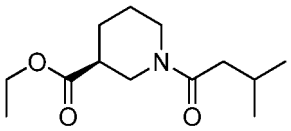


Se trató clorhidrato de (S)-piperidin-3-ilmetanol (10 g, 65,95 mmol) en agua (25 ml) gota a gota a 0 °C con una solución de NaOH (13,2 g, 330 mmol, 5 equiv.) en agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió una solución de cloruro de isovalerilo (15,90 g, 131,9 mmol, 2 equiv.) en THF anhidro (25 ml) gota a gota mientras se agitaba vigorosamente. Después de 30 minutos a 0 °C la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió Ft_2O (500 ml) a la mezcla de reacción con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice (Hex/EtOAc 0 - 100 para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (16,27 g, 82,62 mmol, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) δ 0,88 (pseudo d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,06-1,75 (m, 5H), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,07-2,23 (m, 2H), 2,30 (dd, J = 10,8, 12,8 Hz, 0,5H), 2,64 (ddd, J = 3,2, 10,8, 13,2 Hz, 0,5H), 2,78 (dd, J = 10,4, 13,2 Hz, 0,5H), 2,93 (ddd, J = 2,4, 11,6, 13,6 Hz, 0,5H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,08-4,18 (dm, 0,5H), 4,31-4,40 (dm, 0,5H), 4,49 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,58 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H). EM 200 (MH^+).

Como alternativa la (S)-1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (Ejemplo 5d) se puede preparar como sigue:

Una solución de 1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 5e, 37,4 g, 154,97 mmol) en THF anhidro (200 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con LiCl (17 g, 401,04 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió $NaBH_4$ (15 g, 396,50 mmol) a la misma temperatura. La reacción se enfrió de nuevo a -20 ºC y se añadió etanol anhidro (400 ml) gota a gota. La reacción se mantuvo en el baño de enfriamiento, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió etanol (100 ml) y la reacción se trató en porciones con solución acuosa saturada de ácido cítrico (600 ml) y se agitó durante otros 30 min. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar un material espeso incoloro. Se añadieron agua (100 ml) y DCM (800 ml) al residuo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con DCM (2 x 800 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo incoloro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc 0 - 100) para producir el producto limpio (29,65 g, 148,79 mmol, 96 %).

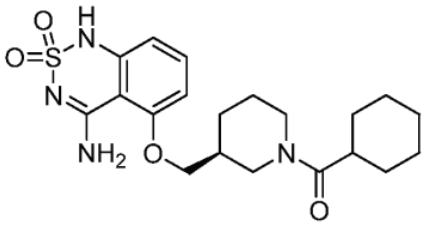
Ejemplo 5e: 1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo



Se enfrió (S)-piperidin-3-carboxilato de etilo (25 g, 159,02 mmol) en DCM anhidro (500 ml) a 0 °C y se trató con Et_3N. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de isovalerilo (23,27 ml, 190,08 mmol, 1,2 equiv.) en DCM anhidro (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en el baño de refrigeración y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 6 h la reacción se lavó posteriormente con solución acuosa de HCl (2 M), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por filtración sobre una columna corta de gel de sílice usando EtOAc como disolvente. El disolvente se eliminó al vacío para

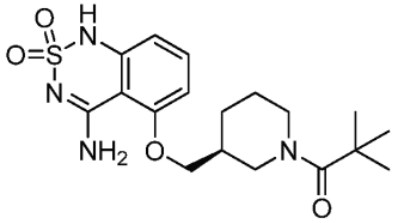
producir el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (37,4 g, 154,97 mmol, 97,5 %) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) δ 0,88 *(pseudo* d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,13-1,23 (m, 3H), 1,26-1,45 (m, 1H), 1,47-1,75 (m, 2H), 1,82-2,03 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 0,5H), 2,45-2,56 (m, 0,5H), 2,84 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 0,5H), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 8,8, 13,6 Hz, 0,5H), 3,63-3,83 (m, 1,5H), 4,00-4,14 (m, 2H), 4,26-4,36 (dm, 0,5H). EM 242 (MH).

Ejemplo 6: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclohexil)metanona



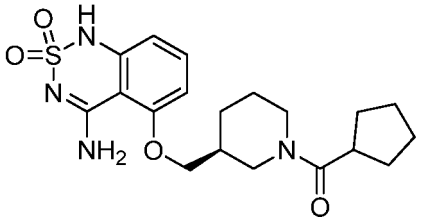
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de ácido ciclohexanocarboxílico y 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) con un 25 % de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,07-1,50 (m, 7H), 1,51-1,77 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,95 (m a, 2H), 3,88 (m a, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, 8,4 Hz), 6,76 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,45 (t, 1H, 8,4 Hz), 7,75 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 10,78 (s, 1H). M + H = 421.

Ejemplo 7: (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



Ácido piválico (71 mg, 0,692 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (117 mg, 0,865 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilo carbodiimida HCl (166 mg, 10,8 mmol) se pusieron en un matraz de microondas de 20 ml y se diluyeron con CAN anhídrido (12 ml), después se añadió una solución de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a, 200 mg, 0,577 mmol) y TEA (320 ul, 2,30 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se calentó con agitación en el microondas a 130 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante CLAR FI preparativa (del 10 al 90 % de ACN en agua). Las fracciones puras se recogieron y se secaron, después se diluyeron con agua (6 ml) y se añadió $NaHCO_3$ (100 mg) y la solución se calentó a 90 °C durante 15 minutos hasta que se disolvió todo el compuesto. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se neutralizó con una solución 1 N de HCl. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 48 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,15 (s, 9H), 1,35 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,85 (s a, 1H), 2,05 (s a, 1H), 2,83 (s a, 2H), 2,16 (s a, 2H), 4,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). M + H = 395.

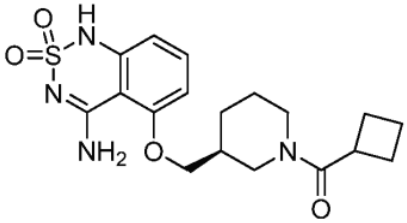
Ejemplo 8: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona



A una solución de clorhidrato de (*S*)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 2a, 528 mg, 1,52 mmol) en H_2O:THF(20 ml, 2:1), se le añadió $NaHCO_3$ (640 mg, 7,60 mmol). Hasta la disolución completa del $NaHCO_3$, se añadió gota a gota cloruro de ciclopentanocarbonilo (945 ul, 7,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se

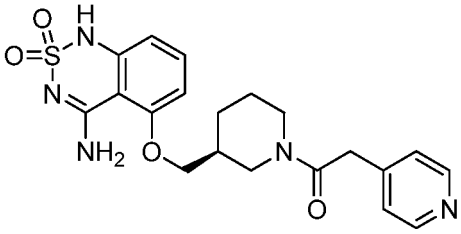
purificó por CLAR preparativa (10-90 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron, después se disolvieron en una solución de $NaHCO_3$ (250 mg en 10 ml de agua). Después de completar la disolución, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl 1 N. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar el producto deseado (322 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,43 (m, 2H), 1,51-1,80 (m, 10H), 1,90 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,01 (m a, 2H), 4,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s a, 2H), 10,70 (s a, 1H). EM = 407 (MH^+).

Ejemplo 9: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclobutil)metanona



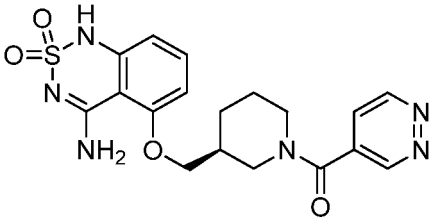
Preparada como en el ejemplo 8 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido ciclobutanocarboxílico (Rendimiento: 43,4 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 60 °C): 1,35 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,00-2,23 (m, 5H), 2,76 (s a, 0,5H), 2,88 (s a, 1H), 3,07 (s a, 0,5H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (s a, 0,5H), 3,70 (s a, 3H), 4,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H). M + H = 393.

Ejemplo 10: (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona



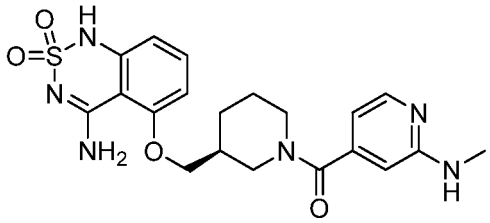
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido 2-(piridin-4-il)acético (Rendimiento: 34,9 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 8 0 °C) *δ:* 1,35 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,89 (s a, 1H), 2,09 (s a, 2H), 3,55-3,91 (m, 3H), 4,01 (s a, 3H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s a, 2H), 8,55 (d, 2H, 8,4 Hz), 10,54 (s a, 1H). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 11: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridazin-4-il)metanona



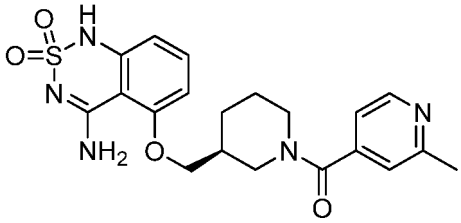
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido piridazin-4-carboxílico (rendimiento: 40,8 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 8 0 °C) *δ:* 1,41 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,98 (s a, 1H), 2,16 (s a, 2H), 3,65-4,00 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s a, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,69 (s a, 1H). EM 417 (MH^+).

Ejemplo 12: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(metilamino)piridin-4-il)metanona



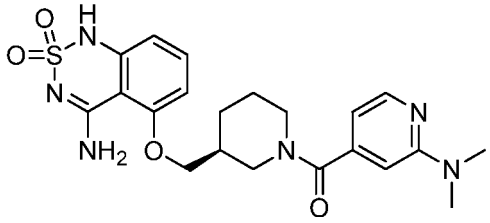
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido 2-(metilamino)isonicotínico. (Rendimiento: 44 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 1,45 (m a, 2H), 1,68 (m a, 1H), 1,91 (m a, 1H), 2,15 (m a, 1H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 3,02 (m a, 1H), 1,97 (m a, 1H), 2,13 (m a, 2H), 2,80 (m a, 2H), 3,19 (m a, 1H), 3,30-4,09 (m a, 4H), 6,34 (m a, 1H), 6,38 (m a, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 8,01 (m, 1H), 10,70 (s a, 1H). EM 445 (MH^+).

Ejemplo 13: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metilpiridin-4-il)metanona



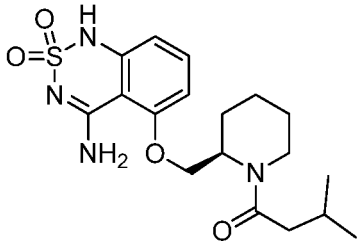
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido 2-metilisonicotínico (Rendimiento: 15 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 1,48 (m a, 2H), 1,70 (m a, 1H), 1,90 (m a, 1H), 2,16 (m a, 1H), 3,02 (m a, 2H), 3,30-4,09 (m a, 4H), 6,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 s, 1H), 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 14: (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(dimetilamino)piridin-4-il)metanona



Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (8 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 1,45 (m a, 2H), 1,68 (m a, 1H), 1,90 (m a, 1H), 2,16 (m a, 2H), 3,00 (s, 6H), 3,30-4,09 (m a, 4H), 6,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s a, 2H), 10,67 (s a, 1H). EM 459 (MH^+)

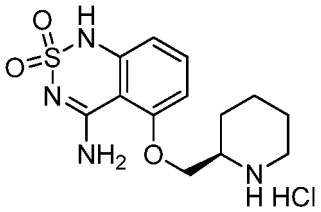
Ejemplo 15: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



A una solución de 2,2-dióxido de clorhidrato de (R)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a, 500 mg, 1,44 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió trietilamina (399 ul, 2,88 mmol), ácido 3-metilbutanoico (159 ul, 1,44 mmol), EDCI-HCl (276 mg, 1,44 mmol) y HOBt (220 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, después se filtró y se purificó por

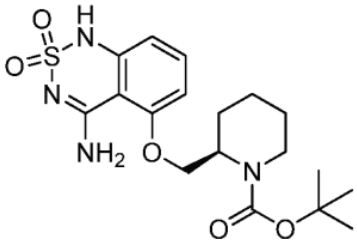
CLAR (10-90 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se cristalizaron en etanol y agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 13 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,37 (m, 1H), 1,51-1,70 (m, 4H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 2H), 3,02 (s a, 1H), 3,89 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,48 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s a, 2H), 10,63 (s, 1H). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 15a: Clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio



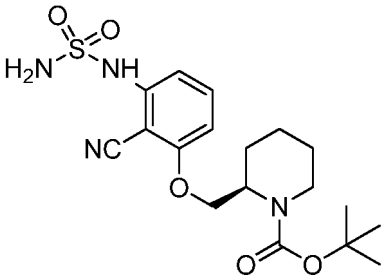
A una solución de 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Ejemplo 15b, 10,7 g, 26,1 mmol) en etanol (175 ml) se le añadió HCl en etanol (104 ml, 2,5 M, 261 mmol). La reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El compuesto se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanquecino (7,70 g, 85 % de rendimiento en tres etapas). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03-1,90 (m a, 6H), 2,89 (t a, J = 2,8 Hz, 1H), 3,27 (m a, 1H), 3,61 (m a, 1H), 4,27-4,40 (m a, 2H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 9,26 (s a, 2H), 10,97 (s a, 1H). EM 311 (MH^+).

Ejemplo 15b: 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



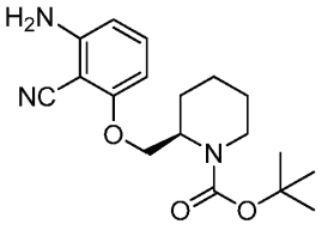
A una solución de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Ejemplo 15c, 10,7 g, 26,1 mmol) en etanol (130 ml) se le añadió NaOH acuosos (2 N, 130 ml, 26,1 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 1 N. La mezcla se concentró parcialmente y el producto se recogió por filtración para proporcionar 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *(R)-terc*-butilo que se usó inmediatamente en la etapa siguiente. EM 311 (MH^+ - Boc).

Ejemplo 15c: 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino) fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



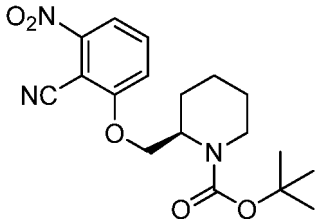
A una solución de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Ejemplo 15d, 8,65 g, 26,1 mmol) en dimetil acetamida (48 ml) se le añadió piridina (8,44 ml, 104 mmol) y cloruro de sulfamoílo (6,03 g, 52,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente, que se usó inmediatamente en la etapa siguiente. EM 311 (MH^+ - Boc).

Ejemplo 15d: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



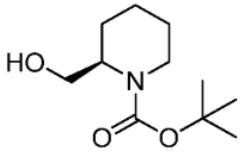
A una solución de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Ejemplo 15e, 10,8 g, 29,85 mmol) en acetato de etilo (86 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1,08 g, 3 mmol). se añadió H_2 mediante un globo y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de que se completara, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se volvió a cristalizar en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *(R)-terc*-butilo(8,65 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 323 (MH^+ - Boc).

Ejemplo 15e: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



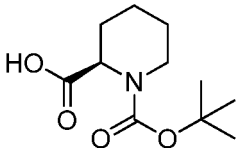
A una solución de 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Ejemplo 15f, 7,10 g, 33,0 mmol) y 2,6-dinitrobenzonitrilo (6,37 g, 33,0 mmol) en THF (142 ml) enfriado a -78 °C, se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,45 g, 36,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 18 horas. Después de que se completara, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se volvió a cristalizar en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (10,8 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM 282 (MH^+- Boc).

Ejemplo 15f: 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



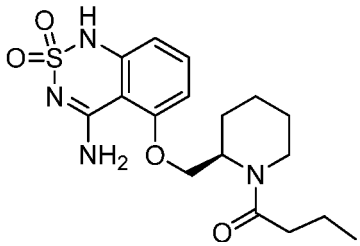
Una solución de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (Ejemplo 15g, 18,5 g, 80,7 mmol) en THF anhidro (44,4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió BH_3-Me_2S (44,4 ml, 88,8 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (35 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *(R)-terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (14,2 g, 82 %). EM 116 (MH^+ - Boc)

Ejemplo 15g: Ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico



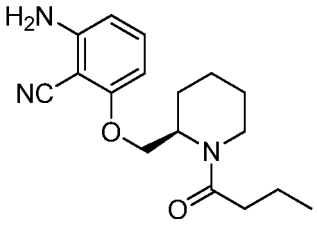
A una suspensión de ácido (*R*)-piperidin-2-carboxílico (12,5 g, 96,8 mmol) en agua (88 ml) y 1,4-dioxano (133 ml), se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (23,2 g, 106 mmol) y trietilamina (13,5 ml, 96,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl acuoso al 5 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color blanco (18,5 g, 83 %). EM 130 (MH^+- Boc).

Ejemplo 16: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona



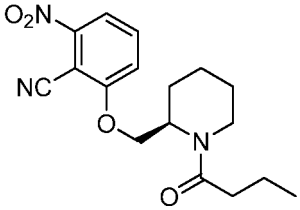
A una solución de (R)-2-amino-6-((1-butirilpiperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 16a, 1,0 g, 3,32 mmol) en DMA (15,0 ml) se le añadió cloruro de sulfamoílo (2,68 g, 23,21 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h y la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por Biotage SP-1 (columna de 40 s) eluyendo con EtOAc/hexano (10 %-70 %). El intermedio se disolvió en EtOH (25,0 ml) y se añadió NaOH ac. (2,0 N, 5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió después a reflujo durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N. El precipitado se recogió por filtración y se volvió a cristalizar con agua al 20 %/EtOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (730 mg, 58 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, temperatura ambiente) δ 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35-1,76 (m, 8H), 2,28-2,32 (m, 2H), 3,14 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, isómero), 4,50 (t, J = 10 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, isómero), 7,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (s, isómero), 10,89 (s, 1H). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 7H), 1,77 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27-2,32 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,46 (t, J = 10 Hz, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 10,64 (s, 1H). EM 381 (MH^+).

Ejemplo 16a: (R)-2-amino-6-((1-butirilpiperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo



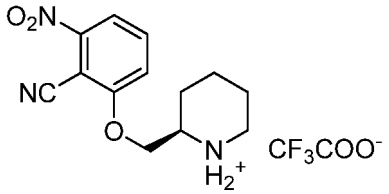
A una solución de (R)-2-((1-butirilpiperidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 16b, 1,5 g, 4,53 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (300 mg). La mezcla de reacción se cargó con atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Biotage SP-1 (columna de 40 s) eluyendo con EtOAc/hexano (10 %-70 %) para dar el producto deseado en forma de un aceite (1,1 g, 81 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46-1,65 (m, 7H), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 0,5H), 3,1-3,16 (m, 0,5H), 3,71-3,74 (m, 0,3H), 3,92-3,98 (m, 1H) y 2H), 7,15-7,19 (m, 1H). EM 302 (MH^+).

Ejemplo 16b: (R)-2-((1-butirilpiperidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo



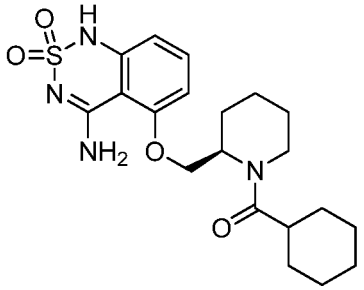
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-io (Ejemplo 16c, 2,26 g, 6,03 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de butirilo (0,95 ml, 9,05 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por Biotage SP-1 (columna de 40 s) eluyendo con EtOAc/hexano (10 %-70 %) para dar el producto deseado (1,5 g, 75 %). EM 332 (MH^+).

Ejemplo 16c: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-io



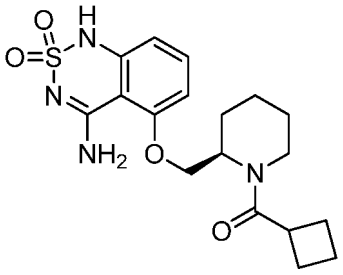
A una solución de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (Ejemplo 15e, 2,18 g, 6,03 mmol) en DCM anhidro (65 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7,91 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el producto del título que se podía usar en la etapa de reacción siguiente sin más purificación. EM 262 (MH^+).

Ejemplo 17: (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclohexil)metanona



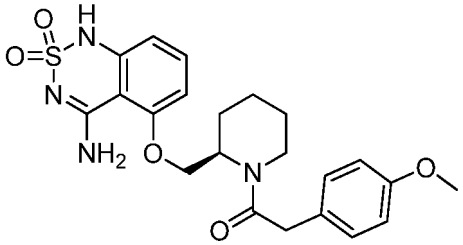
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (R)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a) y ácido ciclohexanocarboxílico (Rendimiento: 23 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 8 0 °C) δ 1,80-1,20 (m, 17H), 2,55-2,52 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,51-4,20 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s a, 2H), 10,5 (s a, 1H). EM 421 (MH^+).

Ejemplo 18: (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclobutil)metanona



Preparada como en el ejemplo 15 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (R)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a) y ácido ciclobutanocarboxílico (rendimiento: 25 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 8 0 °C) δ 1,67-1,35 (m, 6H), 1,94-1,85 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s a, 2H), 10,6 (s a, 1H), EM 393 (MH^+).

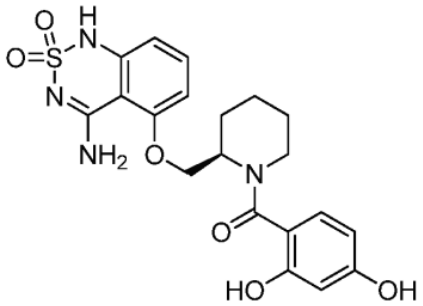
Ejemplo 19: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)etanona



Preparada como en el ejemplo 8 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo con un 14 % de rendimiento. RMN ^{1}H

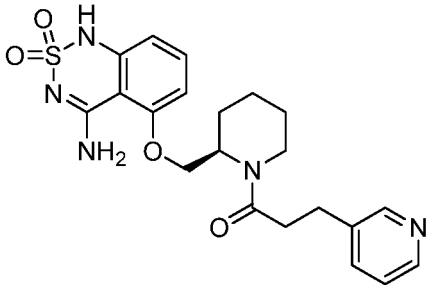
(DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,15-1,29 (m, 1H), 1,44-1,65 (m, 4H), 1,70-1,78 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,43 (t, J = 12 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (s a, 2H), 10,63 (s, 1H). M + H = 459.

Ejemplo 20: (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,4-dihidroxifenil)metanona



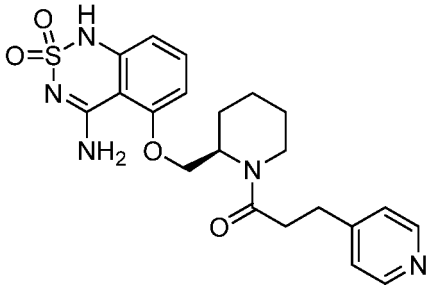
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (R)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a) y ácido 2,4-dihidroxibenzoico (rendimiento: 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 8 0 °C) δ 1,81-1,51 (m, 6H), 3,71-3,70 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 6,23 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s a, 2H), 9,24 (s a, **1**H), 9,40 (s a, 1H), 10,6 (s a, 1H). EM 447 (MH^+).

Ejemplo 21: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-(piridin-3-il)propan-1-ona



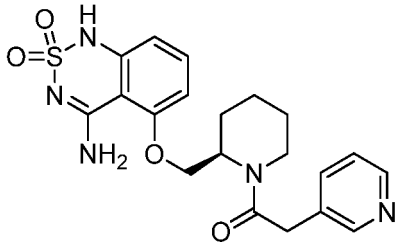
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de ácido 3-(piridin-3-il)propanoico y 2,2-dióxido de clorhidrato de (R)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a) con un 27,1 % de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 60 °C): 1,20-1,40 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,76 (s a, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,45 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). (444 MH^+).

Ejemplo 22: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona



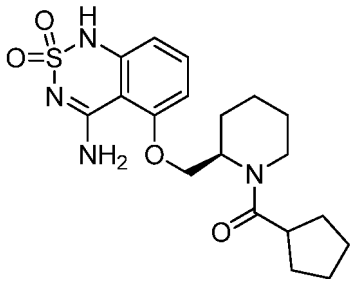
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) con un 23 % de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,34 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 2,67 (t a, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,87 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 8,40 (m, 2H), 10,65 (s, 1H). EM 444 (MH^+).

Ejemplo 23: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona



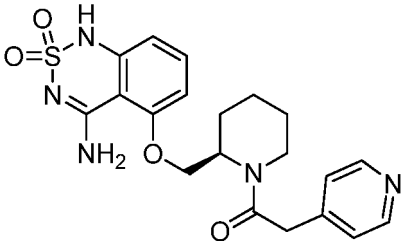
Preparado como en el ejemplo 15 a partir de 2-(piridin-3-il)acético y 2,2-dióxido de clorhidrato de (*R*)-4-amino-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a) con un 40 % de rendimiento. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 1,31 (m a, 1H), 1,60 (m a, 3H), 1,77 (m a, 2H), 3,04 (m a, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,95 (s a, 1H), 4,23 (s a, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,02 (s a, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 10,66 (s, 1H). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 24: (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona



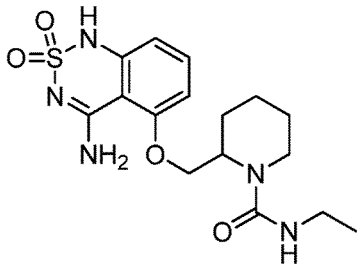
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido ciclopentil carboxílico con un 25 % de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,40 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,63 (m, 8H), 1,77 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,97 (m a, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 80 Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 6,67 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 7,43 *(t,* J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s a, 2H), 10,6 (s a, 1H). EM = 407 (MH^+).

Ejemplo 25: (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona



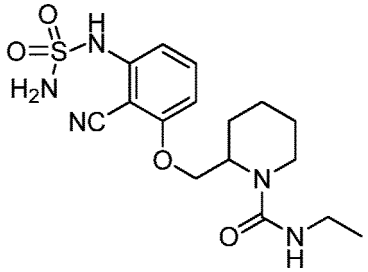
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(piridin-4-il)acético con un 27 % de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, 80 °C): 1,21-1,37 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 4H), 1,71-1,82 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,78 (s a, 3H), 4,22 (s a, 1H), 4,43 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,05 (s a, 1H), 6,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (s a, 2H), 8,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 10,67 (s, 1H). M + H = 430.

Ejemplo 26: 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida*



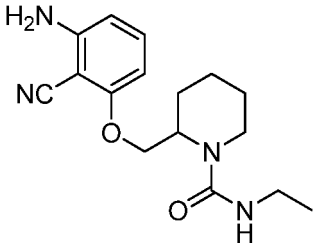
A una solución de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida (Ejemplo 26a, 0,6 g, 1,57 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH 2 M (1,57 ml, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La solución se evaporó después a sequedad. El residuo se diluyó con agua (7,0 ml) y se añadió AcOH al 10 % (3,5 ml, 3,5 mmol) a 0 °C para proporcionar un precipitado de color blanco que se filtró y se lavó con agua fría y se purificó más mediante un sistema de purificación Biotage (columna de 120 g Silicicle, DCM:THF = 4:1 como eluyente) para dar el compuesto del título (0,318 g, 53 %). EM 382 (MH^+).

Ejemplo 26a: ((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida



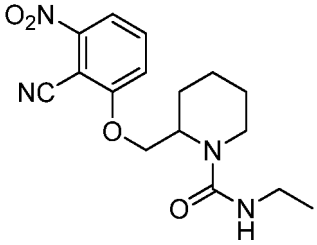
A una solución de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida (Ejemplo 26b, 0,407 g, 1,35 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió cloruro de sulfamoílo (0,234 mg, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a t.a. durante 2 h, después se extrajo con H_2O/EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por un sistema de purificación Biotage (columna de 120 g Silicicle, DCM:THF = 4:1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado (0,606 g, 90 %). EM 382 (MH^+).

Ejemplo 26b: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida



A una solución de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida (Ejemplo 26c, 0,458 g, 1,46 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió ciclohexeno (0,74 ml, 7,3 mmol) y una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C (0,146 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 40 minutos, después se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH (100 ml) y se evaporó para dar 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida (0,407 g, 92 %) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. EM 303 (MH^+).

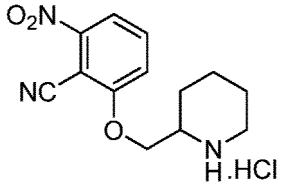
Ejemplo 26c: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida



A una solución de clorhidrato de 2-nitro-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 26d, 0,5 g, 1,68 mmol) en THF se le añadió trietilamina (0,514 ml, 3,7 mmol) y etilisocianato (0,2 ml, 2,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

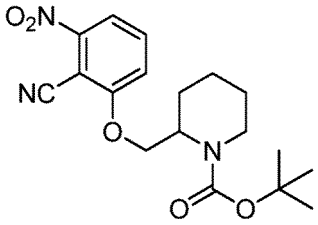
temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La solución se diluyó después con agua y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida (0,485 g, 87 %) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. EM 333 (MH^+).

Ejemplo 26d: Clorhidrato de 2-nitro-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo



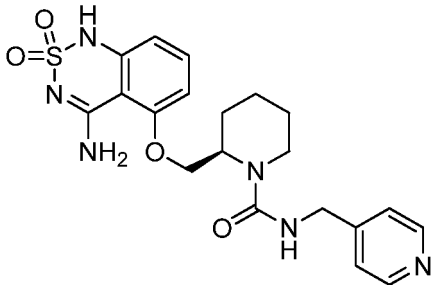
A una solución de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 26e, 1,02 g, 2,83 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió HCl 1,25 N en EtOH (11,3 ml, 14,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo oleoso se lavó con hexano:DCM (1:4) y el disolvente se concentró al vacío para dar clorhidrato de 2-nitro-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (0,982 g, 116 %). EM 262 (MH^+).

Ejemplo 26e: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



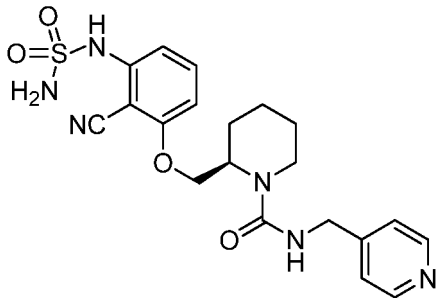
A una solución de 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,86 g, 4 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió a -20 °C NaH (0,32 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó 10 min a -20 °C y después 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió después a -20 °C y se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (0,772 g, 4 mmol) en THF seco (10 ml) y DMF (1 ml) durante un periodo de 15 min. La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante un sistema de purificación Biotage (columna de 120 g Silicicle, hexano:EtOAc = 3:2 como eluyente) para dar 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,02 g, 70,6 %). EM 262 $[M+H-Boc]^+$.

Ejemplo 27: (R)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida*



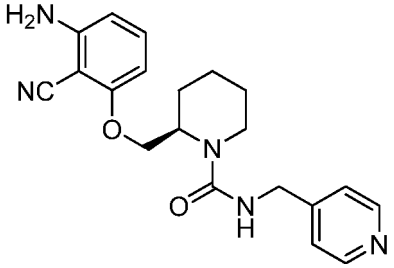
Preparada como en el ejemplo 26 a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida (Ejemplo 27a). Rendimiento del 28 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 1,35 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 4,16 *(t, J* = 7,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, 1H, *J* = 10,4, 4,4 Hz), 4,71 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,47 (m, 2H). EM 445 (MH^+).

Ejemplo 27a: (*R*)-2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida



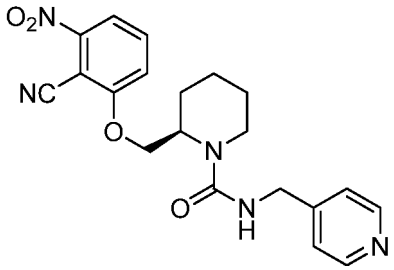
Preparada como en el ejemplo 26a a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida (Ejemplo 27b). Rendimiento: 48 % en forma de un sólido de color blanco. EM 445 (MH^+).

Ejemplo 27b: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida



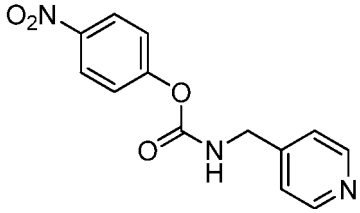
A una solución de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida (Ejemplo 27c, 365 mg, 0,98 mmol) en THF/ácido acético (20 ml, 1:1), se le añadió polvo de hierro (164 mg, 2,94 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 15 min en atmósfera de nitrógeno y se agitó a reflujo durante 30 min. Después de que se completara, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y sometió a cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (141 mg, 40 %). EM = 366 (MH^+).

Ejemplo 27c: (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida



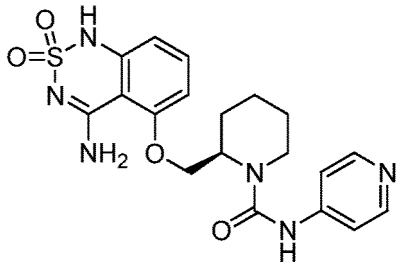
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidinio (Ejemplo 16c, 1,12 g, 2,99 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió trietilamina (420 ul, 3,01 mmol). A esa mezcla se le añadió una suspensión de piridin-4-ilmetilcarbamato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 27d, 980 mg, 3,59 mmol) en diclorometano (5 ml), seguido de trietilamina (420 ul, 3,01 mmol). Después de agitar durante 23 h a temperatura ambiente, se añadieron más porciones de piridin-4-ilmetilcarbamato de 4-nitrofenilo (980 mg, 3,59 mmol) y trietilamina (420 ul, 3,01 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, momento en el que se vertió en agua y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo en hexanos seguido de 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida (365 mg, 32 %). EM = 396 (MH^+).

Ejemplo 27d: Piridin-4-ilmetilcarbamato de 4-nitrofenilo



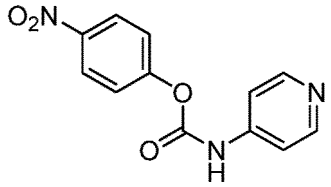
Una solución de piridin-4-ilmetanamina (505 ul, 5 mmol) y cloroformiato de *p*-nitrofenilo (1,0 g, 5 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que se completara, el producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con diclorometano y se purificó por CLAR preparativa (10-90 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar piridin-4-ilmetilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido de color blanco. EM = 274 (MH^+).

Ejemplo 28: (R)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(piridin-4-il)piperidin-1-carboxamida*



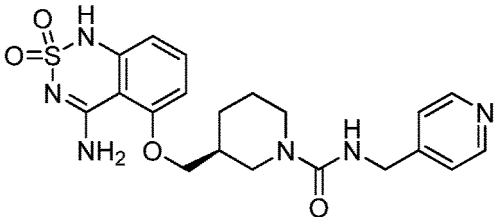
A una solución de 2,2-dióxido de clorhidrato de (S)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 15a, 346 mg, 1,0 mmol) y piridin-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 28a, 518 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto se purificó mediante CLAR FI preparativa (10 a 90 % de acetonitrilo en agua para proporcionar el producto deseado (120 mg, 28 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 1,47 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 3,12 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 4,03 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, *J* = 10,4 Hz), 4,93 (s a, 1H), 6,61 (d, 1H, *J* = 8,4), 6,89 (d, 1H, *J* = 8,4), 7,48 (m, 3H), 7,99 (s a, 1H), 8,30 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 8,35 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). M + H = 431.

Ejemplo 28a: piridin-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo



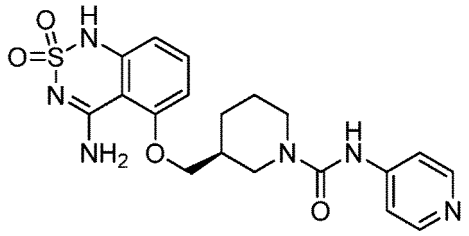
Preparado como el ejemplo 27d a partir de piridin-4-amina y cloroformiato de *p*-nitrofenilo para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color blanquecino. EM = 260 (MH^+).

Ejemplo 29: (S)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxamida *



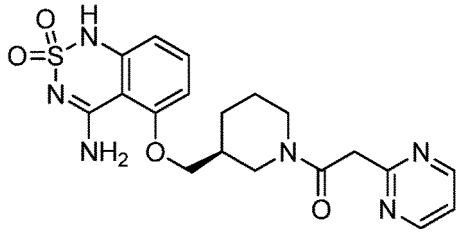
Una solución de (piridin-4-ilmetil)carbamato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 27d, 27,3 mg, 100 umol), clorhidrato de (*S*)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 2a, 34,6 mg, 0,10 mmol) y K_2CO_3 en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró y se purificó por CLAR preparativa (10-90 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. EM = 445 (MH^+).

Ejemplo 30: (S)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(piridin-4-il)piperidin-1-carboxamida *



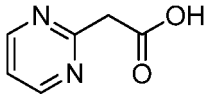
Preparada como en el ejemplo 29 a partir de piridin-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 28a) y clorhidrato de (*S*)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 2a). EM = 431 (MH^+).

Ejemplo 31: (*S*)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-2-il)etanona



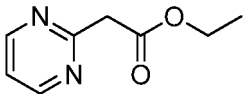
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Ejemplo 2a) y ácido 2-(pirimidin-2-il)acético (Ejemplo 31a) (10 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31-1,47 (m, 2H), 1,57-1,76 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (d, 1H, *J*= 7,9 Hz), 2,03-2,25 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,69-4,22 (m, 6H), 6,56 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz), 7,39 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz), 7,53-7,84 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz), 8,76 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz), 10,98 (s a, 1H). EM 431 (MH^+).

Ejemplo 31a: Ácido 2-(pirimidin-2-il)acético



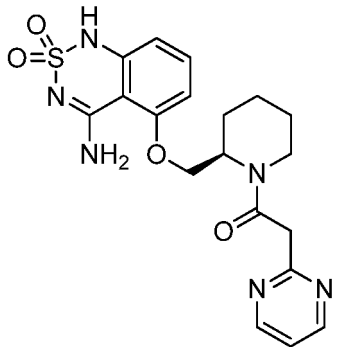
A una solución de 2-(pirimidin-2-il)acetato de etilo (Ejemplo 31b, 410 mg, 2,47 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NaOH 2 N (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con etanol y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. EM 139 (MH^+).

Ejemplo 31b: 2-(pirimidin-2-il)acetato de etilo



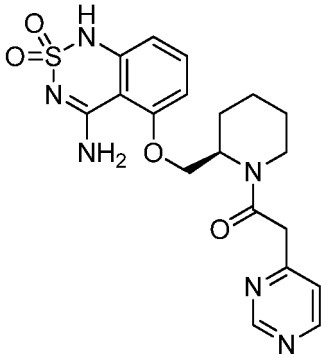
A una solución de dietilmalonato (6,65 ml, 43,65 mmol) en DMF (30 ml) a -78 °C, se le añadió NaH (1,76 g, 52,38 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral). La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C, se calentó a temperatura ambiente y se añadió 2-cloropirimidina (1,0 g, 8,73 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 72 horas, después a 120 °C durante 18 horas y hasta que se completó se enfrió a temperatura ambiente. La solución se inactivó mediante la adición de HCl 1 N, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo anaranjado (1,34 g, 92 %). EM 167 (MH^+).

Ejemplo 32: (*R*)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-2-il)etanona



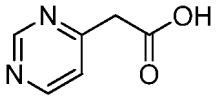
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(pirimidin-2-il)acético (Ejemplo 31a) (36 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (m, 1H), 1,47-1,67 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 3,16 (t, 1H, *J* = 12,6 Hz), 2,77-4,20 (m, 3H), 4,27-4,72 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,78 (d a, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,35 (t, 1H, *J* = 50 Hz), 7,40 (t a, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,71 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 8,71 (m, 2H), 10,90 (s a, 1H). EM 431 (MH^+).

Ejemplo 33: (*R*)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-4-il)etanona



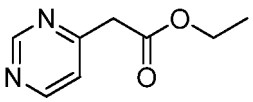
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(pirimidin-4-il)acético (Ejemplo 33a) (44 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 3,21 (t, 1H, *J*= 12,3 Hz), 3,84 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H, *J* = 10,0, 4,6 Hz), 4,29-4,75 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 6,81 (d a, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz), 7,45 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,72 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 9,08 (m, 1H), 10,91 (s a, 1H). EM 431 (MH^+).

Ejemplo 33a: Ácido 2-(pirimidin-4-il)acético



A una solución de 2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo 33b, 450 mg, 2,71 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NaOH 2 N (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, se concentró a presión reducida y se suspendió en etanol. El sólido se eliminó por filtración al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida, se trituró con etanol, se concentró otra vez y se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. EM 139 (MH^+).

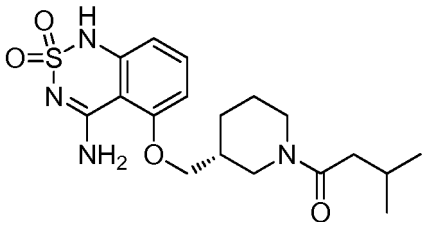
Ejemplo 33b: 2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo



A un matraz que contenía LiHMDS (32 ml, 31,89 mmol, 1,0 M en THF) a -70 °C, se le añadió lentamente 4-metilpirimidina (1,0 g, 10,63 mmol). Después de 5 min de agitación a -70 °C, se añadió dietilcarbonato (1,93 ml, 15,95 mmol), la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para dar

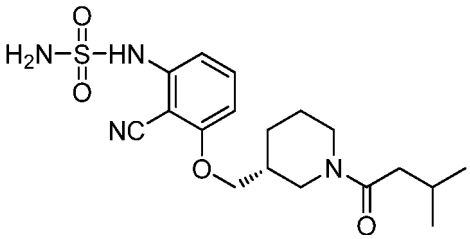
el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,38 g, 78 %). EM 167 (MH^+).

Ejemplo 34: (*R*)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



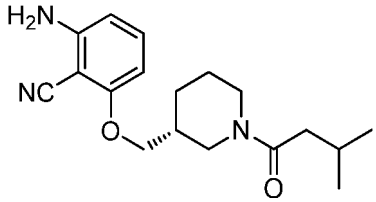
Preparada como en el ejemplo 5 a partir de (*R*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 34a) (54 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 0,89 (d, 6H, J = 4,0 Hz), 1,41 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,96 (s a, 2H), 3,55-4,14 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,75 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 34a: (*R*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il) metoxi)benzonitrilo



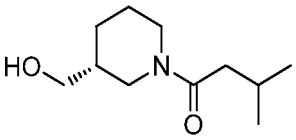
Preparada como en el ejemplo 5a a partir de (*R*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 34b). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 34b: (*R*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo



A una solución de (*R*)-1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (Ejemplo 34c) (145 mg, 0,73 mmol) en THF (15 ml) se le añadió NaH (44 mg, 1,09 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, momento en el cual se añadió 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (109 mg, 0,80 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, se inactivó con agua, se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos). El residuo se volvió a purificar por CLAR quiral (fase normal, etanol/isopropanol/metanol/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (96 mg, 41 %). EM 316 (MH^+).

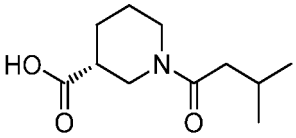
Ejemplo 34c: (*R*)-1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



A una solución de ácido (*R*)-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 34d) (2,52 g, 11,84 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se le añadió BH_3Me_2S (1,2 ml, 13,0 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua, se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (184 mg, 6 %). EM

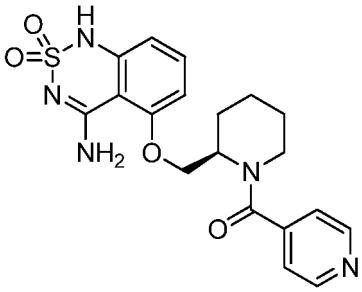
200 (MH^+).

Ejemplo 34d: Ácido (*R*)-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-carboxílico



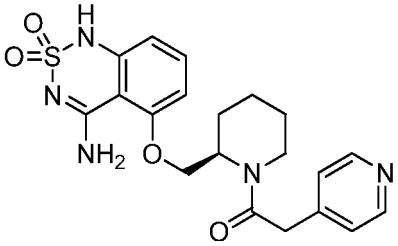
A una solución de ácido (*R*)-piperidin-3-carboxílico (2,0 g, 15,48 mmol) en agua (40 ml) y THF (20 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (3,30 g, 38,70 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoílo (2,8 ml, 23,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (1X). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,53 g, 76 %). EM 214 (MH^+).

Ejemplo 35: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridin-4-il)metanona



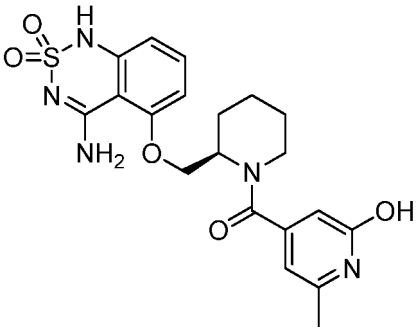
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido isonicotínico (26 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 1,48 (m, 1H), 1,58-1,87 (m, 5H), 3,19 (t a, 1H, *J* = 12,4 Hz), 3,19 (s a, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,99 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,80 (s a, 1H), 7,28 (dd, 2H, *J* = 6,4 Hz), 7,40 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,86 (s a, 2H), 8,60 (dd, 2H, *J* = 5,2 Hz), 10,66 (s a, 1H). EM 416 (MH^+).

Ejemplo 36: (*R*)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona



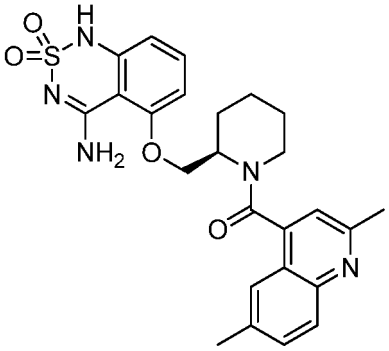
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(piridin-4-il)acético (26 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 1,20-1,33(m, 1H), 1,49-1,65 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,90 (s a, 3H), 4,22 (s a, 1H), 4,45 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 5,06 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,19 (ddd, 1H, *J* = 8,0, 4,8, 0,8 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,67 (dt, 1H, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 7,80 (s a, 2H), 8,43 (dc, 1H, *J* = 8,0 Hz, 0,8 Hz), 10,65 (s, 1H). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 37: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxi-6-metilpiridin-4-il)metanona



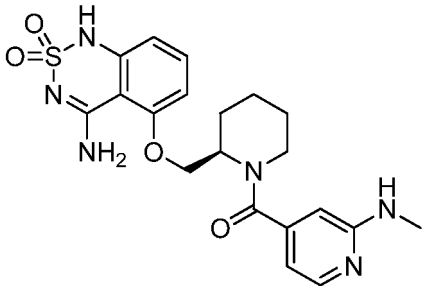
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-hidroxi-6-metilisonicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)δ 1,42 (m, 1H), 1,54-1,72 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, *J* = 10,3, 4,2 Hz), 4,37 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,14 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,75 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,92 (s, 1H). EM 446 (MH^+).

Ejemplo 38: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,6-dimetilquinolin-4-il)metanona



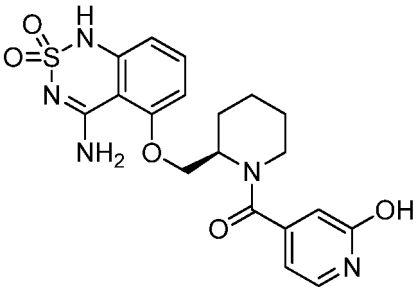
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2,6-dimetilquinolin-4-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12-1,53 (m, 2H), 1,58-1,84 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H, *J* = 9,9, 3,1 Hz), 4,95 (t, 1H, *J* = 10,2 Hz), 5,45 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,46-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,98 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H). EM 494 (MH^+).

Ejemplo 39: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(metilamino)piridin-4-il)metanona



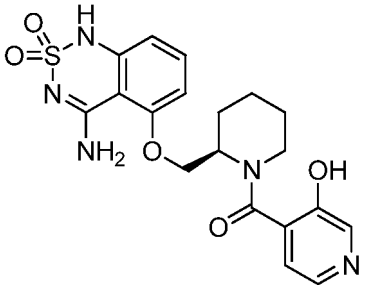
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(metilamino)isonicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,74 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz,), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, *J* = 9,9, 3,6 Hz,), 4,65 (t, 1H, *J* = 10,1 Hz,), 5,20 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz,), 7,83 (s a, 1H), 8,01 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz,), 8,30 (s a, 1H), 10,93 (s, 1H). EM 445 (MH^+).

Ejemplo 40: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxipiridin-4-il)metanona



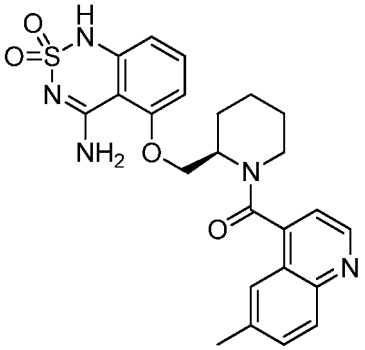
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-hidroxiisonicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, *J* = 10,1, 3,8 Hz), 4,62 (t, 1H, *J* = 10,5 Hz), 5,16 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,23 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz,), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,75 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,73 (s a, 1H). EM 432 (MH^+).

Ejemplo 41: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-hidroxipiridin-4-il)metanona



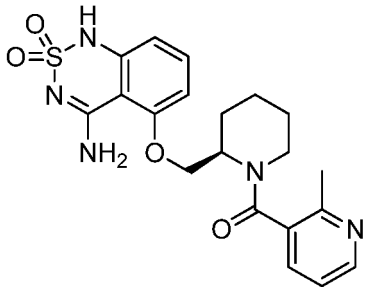
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 3-hidroxiisonicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H, *J* = 10,2, 4,0 Hz), 4,64 (t, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,25 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,84 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,9 (s a, 1H). EM 432 (MH^+).

Ejemplo 42: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(6-metilquinolin-4-il)metanona



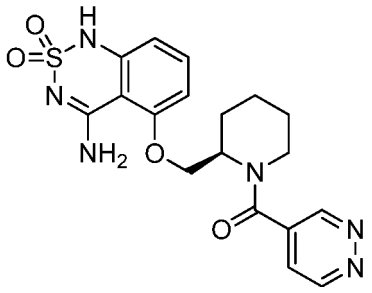
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 6-metilquinolin-4-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34-1,53 (m, 2H), 1,59-1,86 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, *J* = 10,1, 3,2 Hz), 4,95 (t, 1H, *J* = 10,6 Hz), 5,46 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz,), 7,34 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,99 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,87 (d, 1H, *J*= 4,4 Hz), 10,94 (s, 1H). EM 480 (MH^+).

Ejemplo 43: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metilpiridin-3-il)metanona



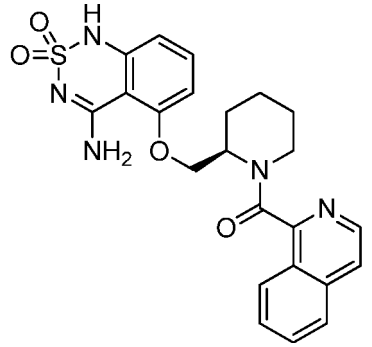
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-metilnicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (m, 1H), 1,48-1,81 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,77 (t, 1H, *J* = 9,8 Hz), 5,32 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,47 (dd, 1H, *J* = 5,1, 1,7 Hz), 10,92 (s, 1H). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 44: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridazin-4-il)metanona



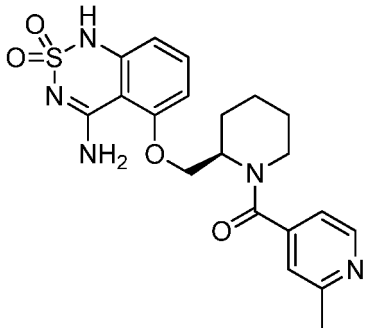
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido piridazin-4-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)δ 1,46-1,89 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, *J* = 10,1 Hz), 5,29 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,69 (dd, 1H, *J* = 5,0, 1,8 Hz), 7,77 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 9,26 (m, 1H), 9,35 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 10,94 (s, 1H). EM 417 (MH^+).

Ejemplo 45: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(isoquinolin-1-il)metanona



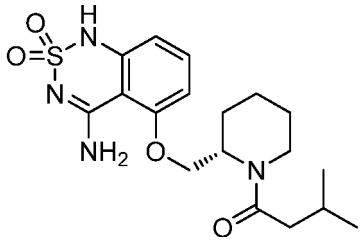
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido isoquinolin-1-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, *J* = 10,1, 3,7 Hz), 4,82 (t, 1H, *J* = 10,1 Hz,), 5,45 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz,), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,50 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz,), 7,61 (m, 1H), 7,74-7,90 (m, 3H), 7,97 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,28 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz,), 10,94 (s, 1H). EM 466 (MH^+).

Ejemplo 46: (*R*)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metilpiridin-4-il)metanona



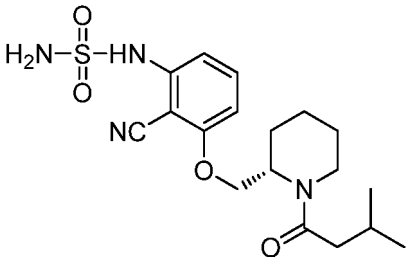
Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-metilisonicotínico. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51-2,00 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,73 (t, 1H, *J* = 10,5 Hz), 5,42 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz,), 7,22 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 8,50 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz). EM 430 (MH^+).

Ejemplo 47: (*S*)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



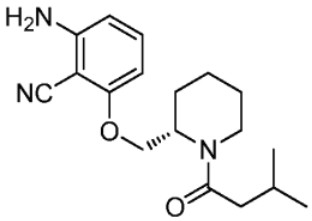
Preparada como en el ejemplo 5 a partir de (*S*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 47a) (41 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,35 (m, 1H), 1,46-1,68 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,99 (sept, 1H, *J* = 6,9 Hz), 2,22 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,15 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H, *J* = 10,1, 4,1 Hz), 4,53 (t, 1H, *J* = 9,9 Hz), 5,17 (m, 1H), 6,59 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,84 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,81 (s a, 1H) 8,22 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 47a: (*S*)-2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo



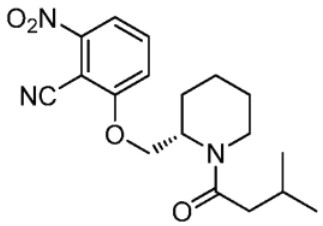
Preparado como en el ejemplo 5a a partir de (*S*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 47b) (100 % de rendimiento). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 47b: (*S*)-2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)benzonitrilo



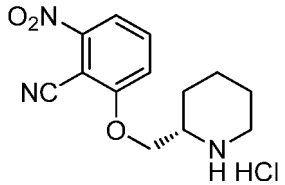
Preparado como en el ejemplo 2c a partir de (*S*)-2-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 47c) (96 % de rendimiento). EM 316 (MH^+).

Ejemplo 47c: (*S*)-2-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo



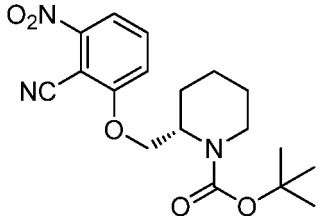
Preparado como en el ejemplo 34d a partir de clorhidrato de (S)-2-nitro-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 47d) y cloruro de isovalerilo (40 % de rendimiento). EM 346 (MH^+).

Ejemplo 47d: Clorhidrato de (*S*)-2-nitro-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo



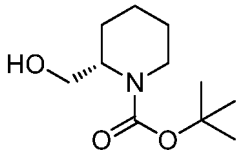
Preparado como en el ejemplo 1d a partir de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 47e). EM 262 (MH^+-HCl).

Ejemplo 47e: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *(S)-terc*-butilo



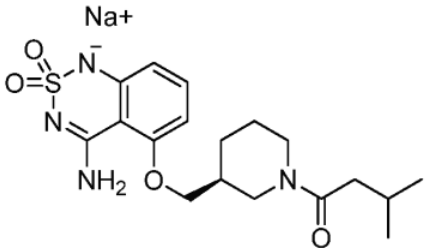
Preparado como en el ejemplo 1e a partir de 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *(S)-terc*-butilo (Ejemplo 47f) y 2,6-dinitrobenzonitrilo (91 % de rendimiento). EM 262 (MH^+ - Boc).

Ejemplo 47f: 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *(S)-terc*-butilo



Preparado como en el ejemplo 15f a partir de ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico. EM 116 (MH^+ - Boc).

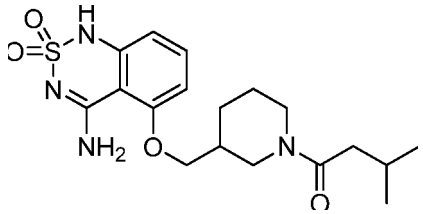
Ejemplo 48: *(S)*-4-amino-5-*((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)*metoxi)benzo[c][1,2,6]tiadiazin-1-ido 2,2-dióxido de sodio



A una suspensión de (*S*)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (2,0 g, 5,07 mmol) (Ejemplo 5) en agua (25 ml), se le añadió $NaHCO_3$ (425 mg, 5,07 mmol). La reacción se calentó a reflujo hasta que tuvo lugar la disolución completa del material sólido y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (2,1 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78-0,96 (m, 6H), 1,21-1,50 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,78-2,07 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,88-3,15 (m, 2H), 3,65-3,97 (m, 3H), 4,00-

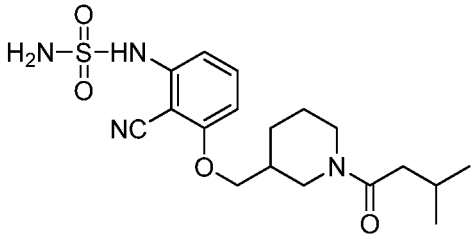
4,41 (m, 1H), 5,97 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,57 (s a, 2H), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,0, 3,2 Hz). EM 395 (MH^+-Na).

Ejemplo 49: 1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



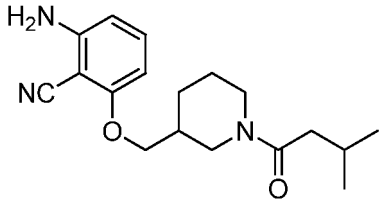
Preparada como en el ejemplo 5 a partir de 2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 49a) (89 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 0,88 (d, 6H, *J* = 6,3 Hz), 1,40 (t, 2H, J= 9,2, 9,2 Hz), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,90-2,20 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,58-4,25 (m, 4H), 6,64 (dd, 1H, *J* = 8,2, 1,1 Hz), 6,74 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,43 (t, 1H, *J* = 8,2, 8,2 Hz), 7,79 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 10,68 (s, 1H). EM 395 (MH^+).

Ejemplo 49a: 2-sulfamoilamino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo



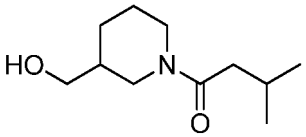
Preparado como en el ejemplo 5a a partir de 2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 49b) (98 % de rendimiento). EM 395 (MH^+)

Ejemplo 49b: 2-amino-6-((1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il)metoxi)benzonitrilo



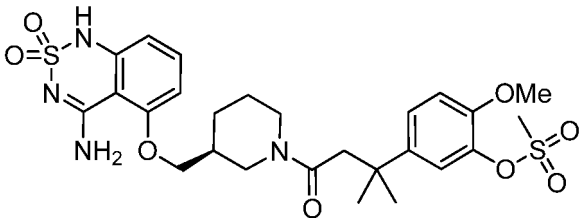
Preparado como en el ejemplo 34b a partir de 1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (Ejemplo 49c). EM 316 (MH^+).

Ejemplo 49c: 1-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



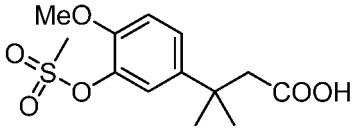
A una solución de piperidin-3-ilmetanol (10 g, 86,83 mmol) en agua (25 ml), se le añadió una solución de NaOH (13,89 g, 347,31 mmol) en agua (25 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, tiempo tras el cual, se añadió una solución de cloruro de 3-metilbutanoílo (20,94 g, 173,66 mmol) en THF (25 ml) gota a gota con agitación vigorosa. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y, tras completarse, se diluyó con Et_2O (500 ml) se añadió con agitación vigorosa. Después de 15 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,27 g, 94 %). EM 200 (MH^+).

Ejemplo 50: Etanosulfonato de (*S*)-5-(4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-2-metoxifenilo



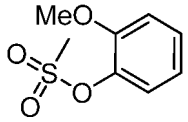
Preparado como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (*S*)-4-amino-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 2a) y ácido 3-(4-metoxi-3-((metilsulfonil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (Ejemplo 50a) (23 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17-1,26 (m, 1H), 1,30-1,34 (m, 7H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,74-1,76 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 2,56-2,93 (m, 4H), 3,28-3,29 (m, 3H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,68 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,89-4,03 (m, 3H), 6,58-6,63 (m, 1H), 6,69-6,75 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H), 10,95 (s, 1H). EM 595 (MH^+).

Ejemplo 50a: Ácido 3-(4-metoxi-3-((metilsulfonil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico



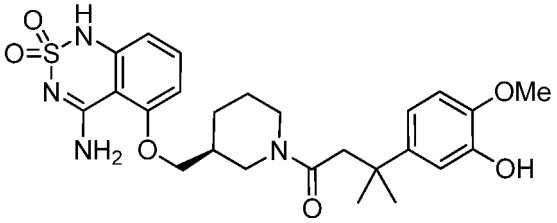
A una mezcla de metanosulfonato de 2-metoxifenilo (Ejemplo 50b) (82 g, 406,4 mmol) y ácido 3-metilbut-2-enoico (20,3 g, 203,2 mmol), se le añadió ácido sulfúrico concentrado (11 ml, 96 %, 206,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a 70 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de que se completara, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo con éter (IX). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 2 N (1X). Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 1 con HCl 12 N a 0 °C y se extrajeron con éter (IX). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo rojizo (14,4 g, contenía < 20 % de ácido 3-metilbut-2-enoico) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (s, 6H), 2,53 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,08-7,31 (m, 3H), 11,87 (s, 1H).

Ejemplo 50b: Metanosulfonato de 2-metoxifenilo



A una solución de 2-metoxifenol (50 g, 402,8 mmol) y trietilamina (84,2 ml, 604,2 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (37,6 ml, 483,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, se inactivó con agua enfriada con hielo (250 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con una solución de NaOH (8 g) en agua enfriada con hielo (200 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (81,44 g, 100 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,96-7,0 (m, 1H), 7,18-7,2 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H).

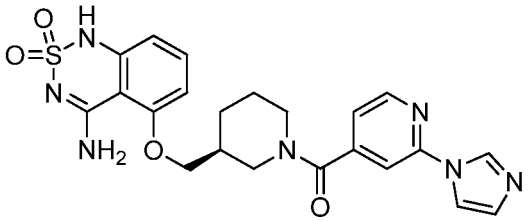
Ejemplo 51: (*S*)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutan-1-ona



A una solución de metanosulfonato de (*S*)-5-(4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-2-metoxifenilo (200 mg, 0,34 mmol) (Ejemplo 50) en EtOH (20 ml) se le añadió NaOH acuoso 2 N (0,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 horas, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 2 N. La solución se concentró a presión reducida y se purificó por CLAR preparativa (10-90 % de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título (78 mg, 45 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17-1,32 (m, 8H), 1,43-1,64 (m, 2H), 1,74-1,8 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 0,5H), 3,51-3,54 (m, 0,5H), 3,65-3,68 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 2H), 4,1-4,18 (m, 1H), 5,9-5,94 (m, 1H), 6,15-6,19 (m, 1H), 6,5 (s a, 1H), 6,66-6,78 (m, 3H),

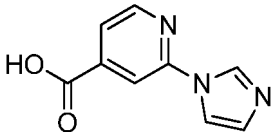
6,89-6,95 (m, 1H), 8,71 (s, 1H). EM 517 (MH^+).

Ejemplo 52: (*S*)-(2-(1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-il)(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona



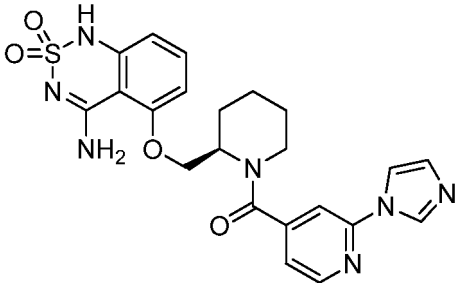
Preparada como en el ejemplo 2 a partir de 2,2-dióxido de clorhidrato de (*S*)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 2a) y ácido 2-(1*H*-imidazol-1-il)isonicotínico (Ejemplo 52a) (42 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 1,42-1,60 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,34-3,75 (m, 1H), 3,92-4,42 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,74 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,52-8,28 (s a, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 10,71 (s a, 1H). EM 482 (MH^+).

Ejemplo 52a: Ácido 2-(1*H*-imidazol-1-il)isonicotínico



A una solución de ácido 2-bromoisonicotínico (1,87 g, 9,26 mmol), 1*H*-imidazol (573 mg, 8,42 mmol) y Cs_2CO_3 (6,03 g, 18,5 mmol) en DMSO (18,6 ml), se le añadió CuI (176 mg, 0,926 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C, se agitó durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por CLAR preparativa (10-90 % de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (1,72 g, 98 %). EM 190 (MH^+).

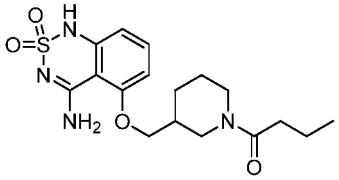
Ejemplo 53: (*R*)-(2-(1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-il)(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona

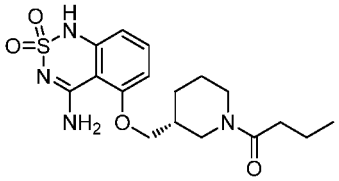
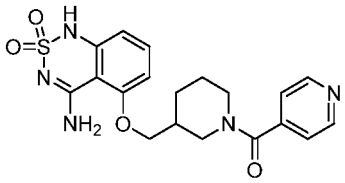


Preparada como en el ejemplo 15 a partir de clorhidrato de (*R*)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidinio (Ejemplo 15a) y ácido 2-(1*H*-imidazol-1-il)isonicotínico (Ejemplo 52a) (22 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47-1,91 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,28 (dd 1H, J = 10,4, 4,4 Hz), 4,65 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 5,24 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H), 10,95 (s a, 1H). EM 482 (MH^+).

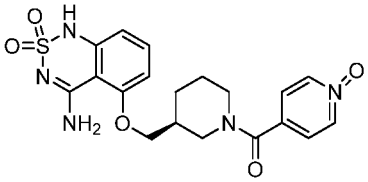
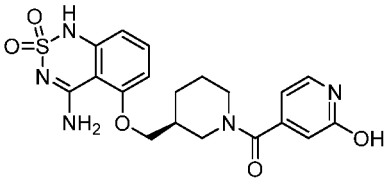
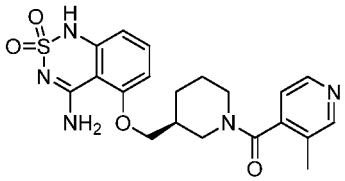
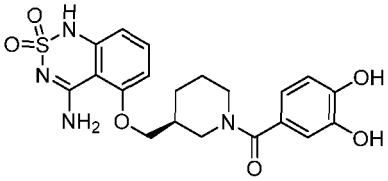
Los compuestos de la **Tabla A** siguiente se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos con anterioridad.

Tabla A:

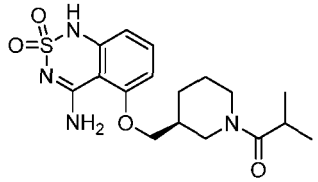
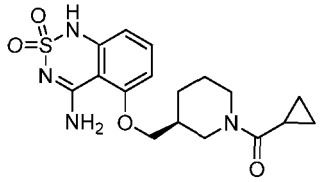
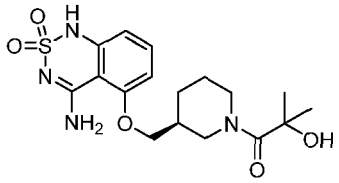
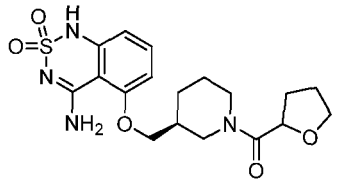
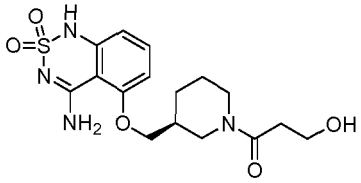
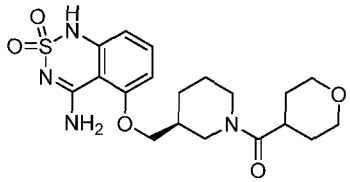
Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-1		381

	1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	
A-2	 (R)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-3	 (3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridin-4-il)metanona	416

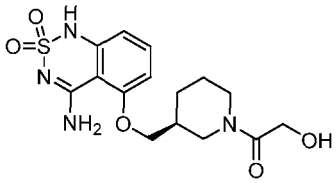
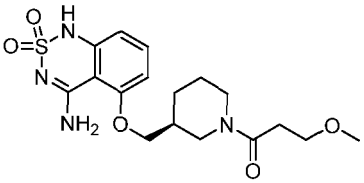
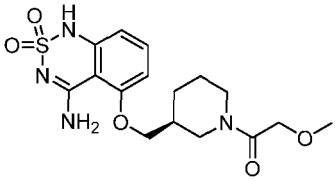
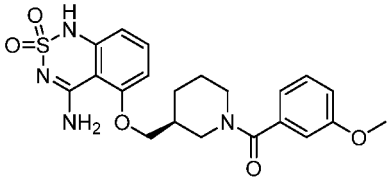
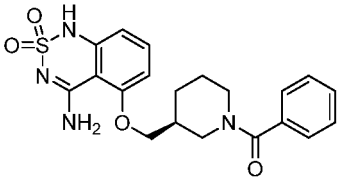
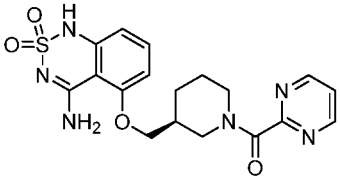
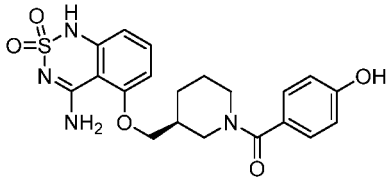
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-4	 1-óxido de (S)-4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)piridina	432
A-5	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxipiridin-4-il)metanona	432
A-6	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metilpiridin-4-il)metanona	430
A-7	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3,4-dihidroxifenil)metanona	447

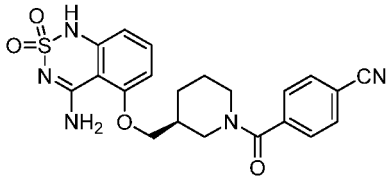
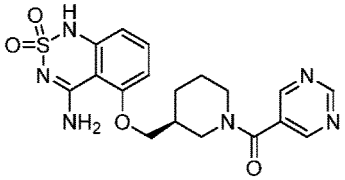
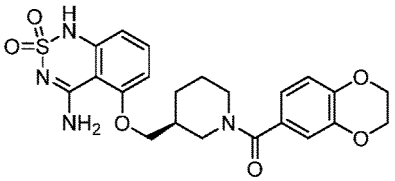
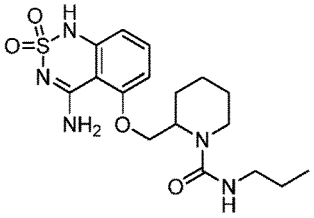
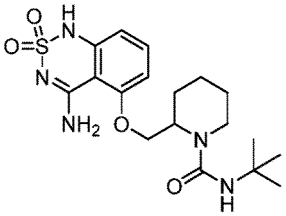
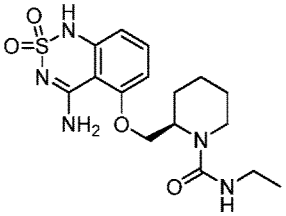
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-8	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	381
A-9	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	379
A-10	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	397
A-11	 ((S)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona	409
A-12	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona	383
A-13	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-2H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona	423

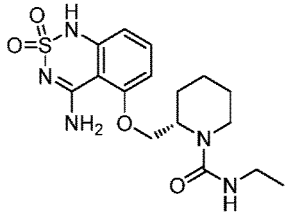
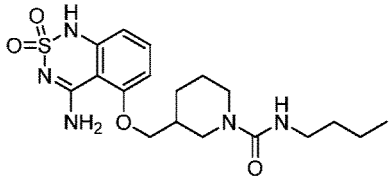
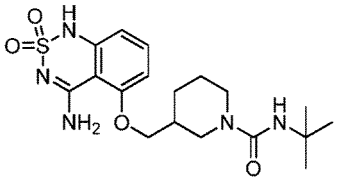
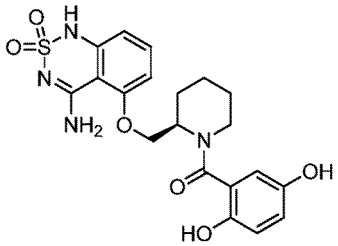
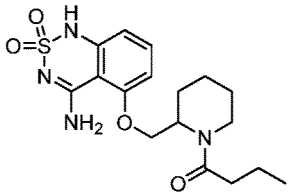
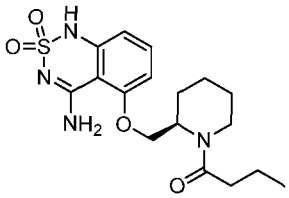
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-14	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona	369
A-15	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona	397
A-16	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona	383
A-17	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona	445
A-18	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona	415
A-19	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(pirimidin-2-il)metanona	417
A-20		431

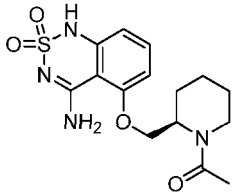
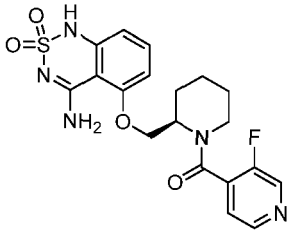
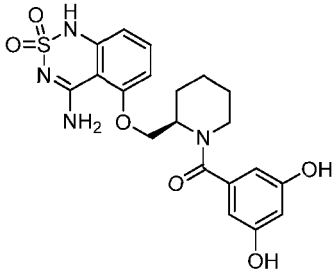
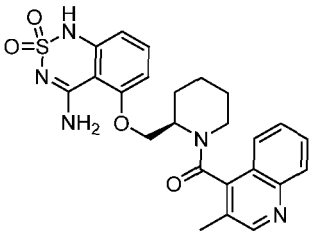
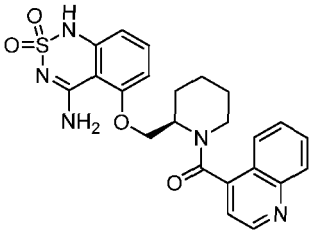
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
	(S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(4-hidroxifenil)metanona	
A-21	 (S)-4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzonitrilo	440
A-22	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(pirimidin-5-il)metanona	417
A-23	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanona	473
A-24*	 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-propilpiperidin-1-carboxamida	396
A-25*	 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(*terc*-butil)piperidin-1-carboxamida	410
A-26*	 (R)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida	382

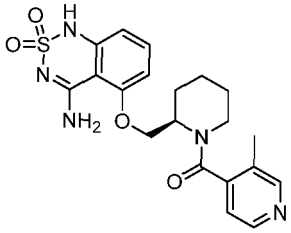
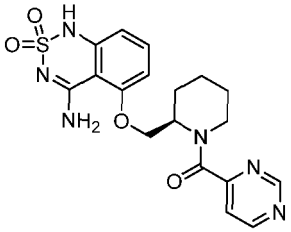
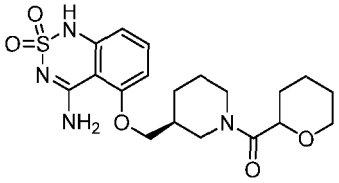
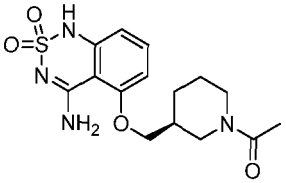
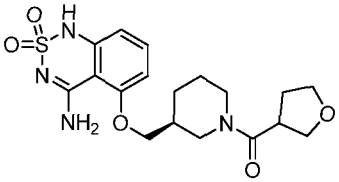
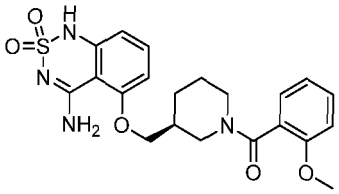
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-27*	 (S)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida	382
A-28*	 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-butilpiperidin-1-carboxamida	410
A-29*	 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(*terc*-butil)piperidin-1-carboxamida	410
A-30	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(2,5-dihidroxifenil)metanona	447
A-31	 1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-32	 (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381

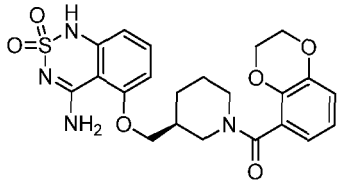
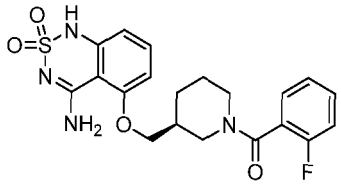
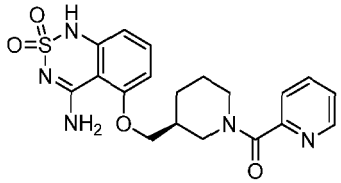
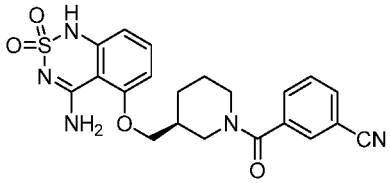
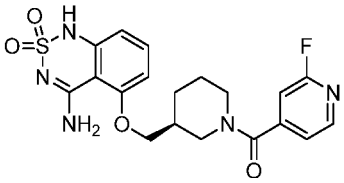
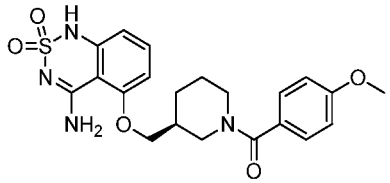
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-33	 (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etanona	353
A-34	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-fluoropiridin-4-il)metanona	434
A-35	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3,5-dihidroxifenil)metanona	447
A-36	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metilquinolin-4-il)metanona	480
A-37	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(quinolin-4-il)metanona	466

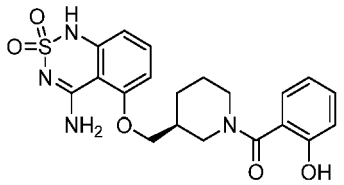
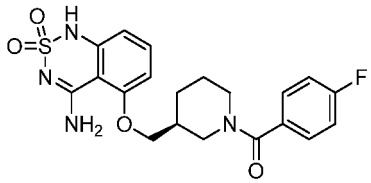
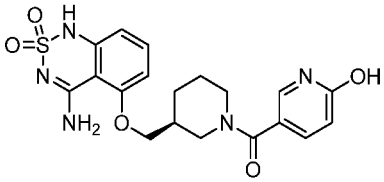
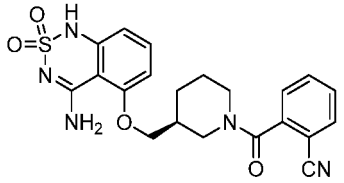
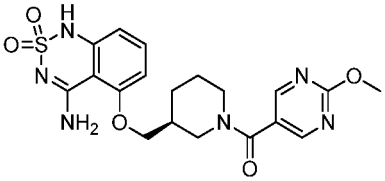
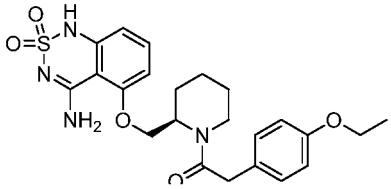
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-38	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metilpiridin-4-il)metanona	430
A-39	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(pirimidin-4-il)metanona	417
A-40	 ((*S*)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanona	423
A-41	 (*S*)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etanona	353
A-42	 ((S)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona	409
A-43	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona	445

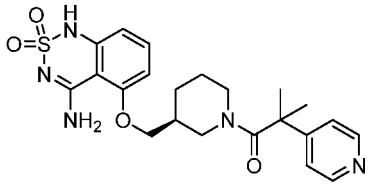
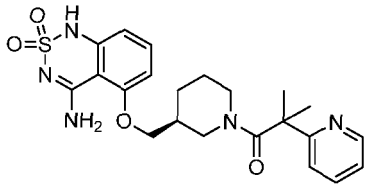
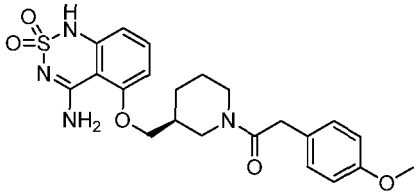
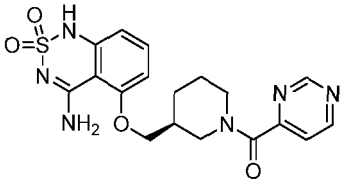
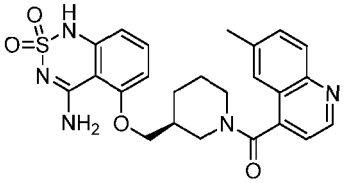
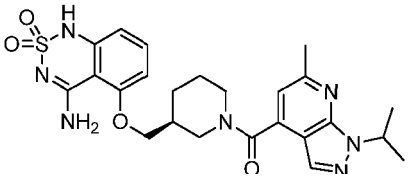
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-44	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metanona	473
A-45	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-fluorofenil)metanona	433
A-46	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridin-2-il)metanona	416
A-47	 (S)-3-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzonitrilo	440
A-48	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-fluoropiridin-4-il)metanona	434
A-49	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(4-metoxifenil)metanona	445

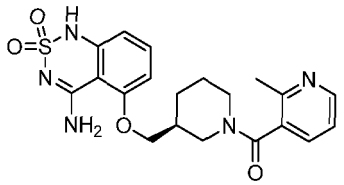
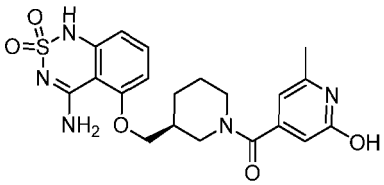
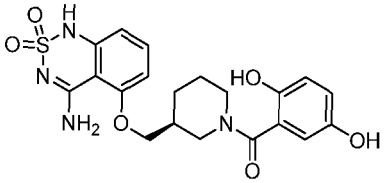
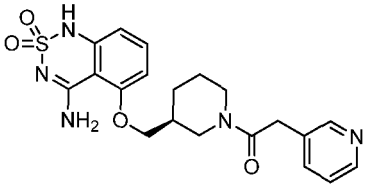
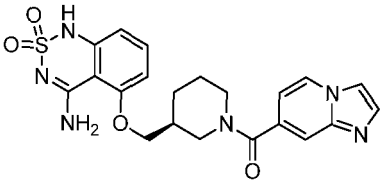
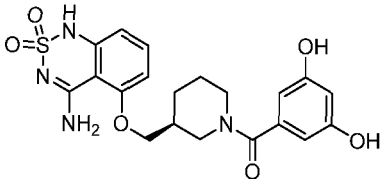
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-50	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxifenil)metanona	431
A-51	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona	433
A-52	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona	432
A-53	 (S)-2-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzonitrilo	440
A-54	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metoxipirimidin-5-il)metanona	447
A-55	 (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-etoxifenil)etanona	473

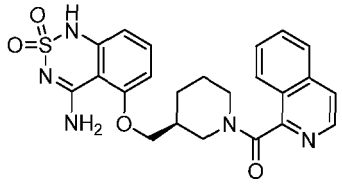
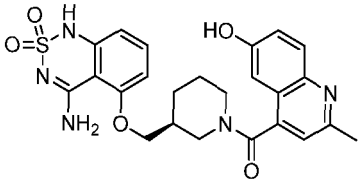
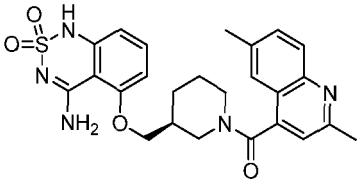
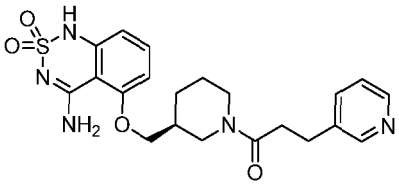
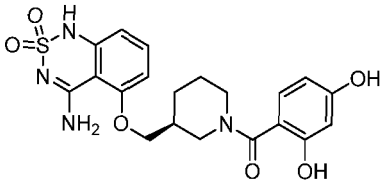
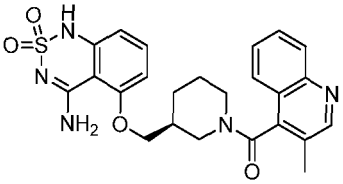
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-56	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-ona	458
A-57	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-ona	458
A-58	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)etanona	459
A-59	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(pirimidin-4-il)metanona	417
A-60	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(6-metilquinolin-4-il)metanona	480
A-61	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(1-isopropil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metanona	512

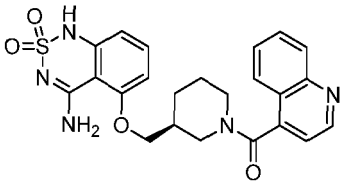
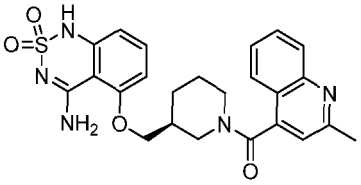
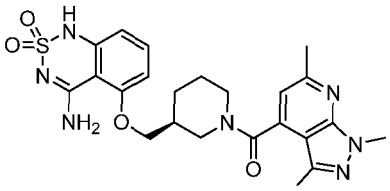
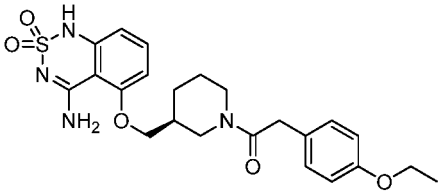
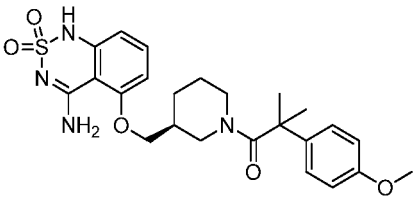
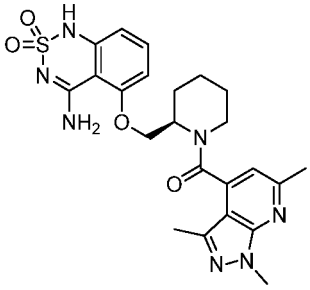
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-62	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metilpiridin-3-il)metanona	430
A-63	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxi-6-metilpiridin-4-il)metanona	446
A-64	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,5-dihidroxifenil)metanona	447
A-65	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona	430
A-66	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanona	455
A-67	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3,5-dihidroxifenil)metanona	447

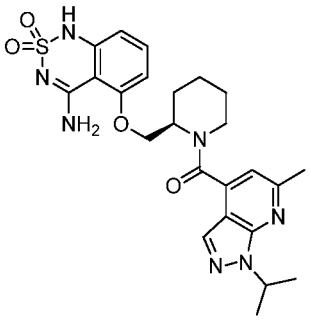
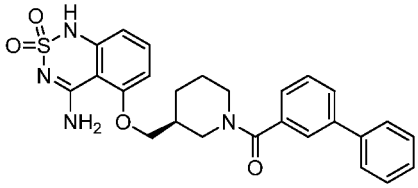
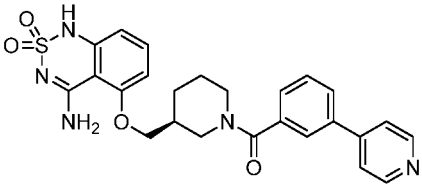
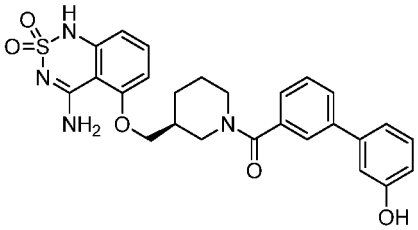
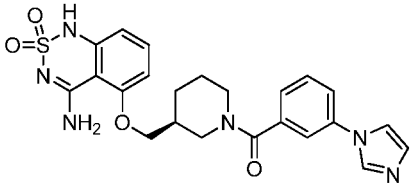
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-68	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(isoquinolin-1-il)metanona	466
A-69	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(6-hidroxi-2-metilquinolin-4-il)metanona	496
A-70	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,6-dimetilquinolin-4-il)metanona	494
A-71	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-(piridin-3-il)propan-1-ona	444
A-72	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,4-dihidroxifenil)metanona	447
A-73	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(3-metilquinolin-4-il)metanona	480

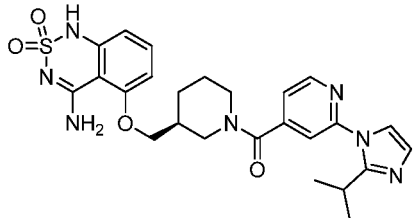
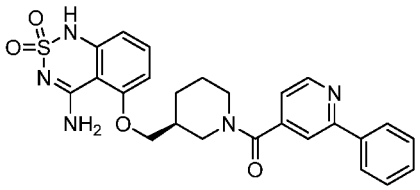
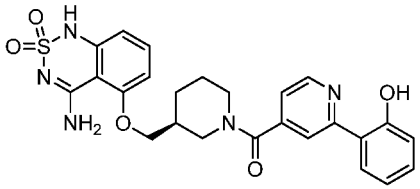
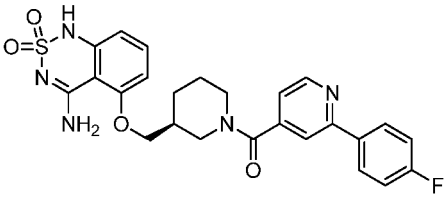
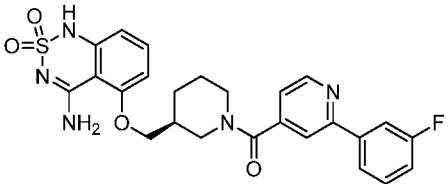
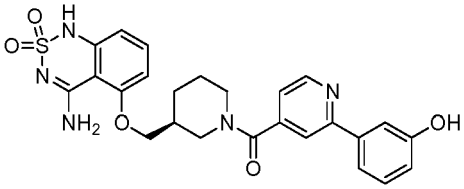
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-74	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(quinolin-4-il)metanona	466
A-75	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-metilquinolin-4-il)metanona	480
A-76	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(1,3,6-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]lpiridin-4-il)metanona	498
A-77	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-etoxifenil)etanona	473
A-78	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona	487
A-79	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(1,3,6-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metanona	498

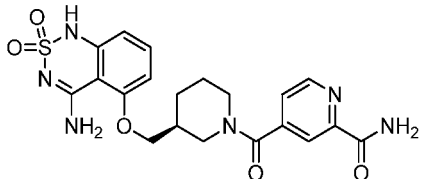
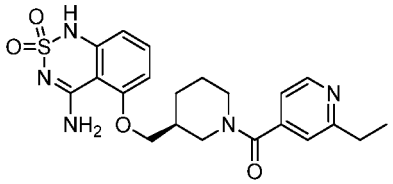
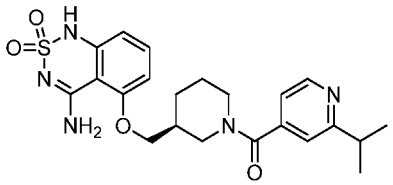
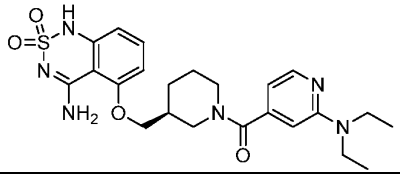
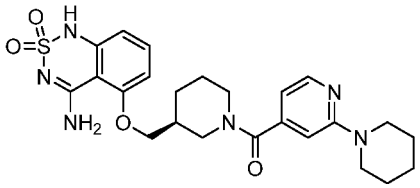
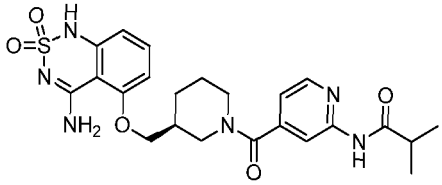
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-80	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(1-isopropil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metanona	512
A-81	 (S)-[1,1'-bifenil]-3-il(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona	491
A-82	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-(piridin-4-il)fenil)metanona	492
A-83	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona	507
A-84	 (S)-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona	481

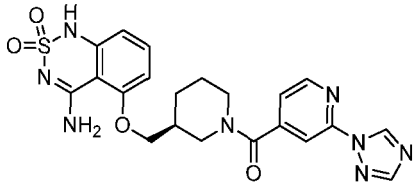
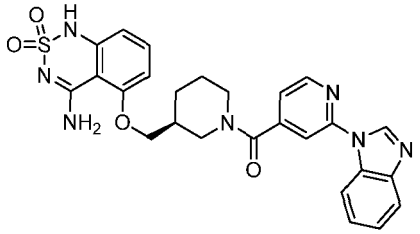
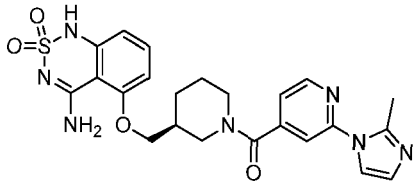
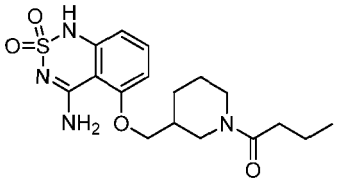
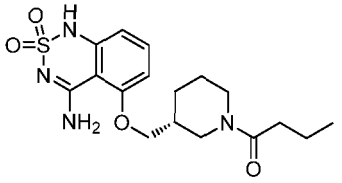
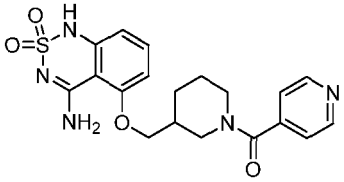
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-85	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanona	524
A-86	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-fenilpiridin-4-il)metanona	492
A-87	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(2-hidroxifenil)piridin-4-il)metanona	508
A-88	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metanona	510
A-89	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metanona	510
A-90	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(3-hidroxifenil)piridin-4-il)metanona	508

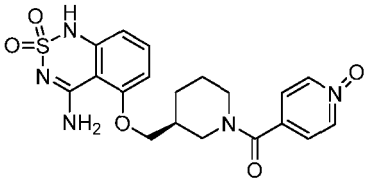
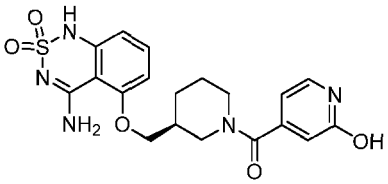
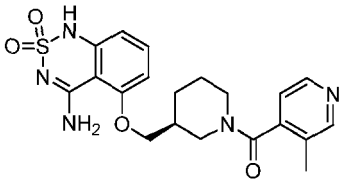
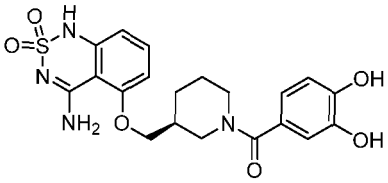
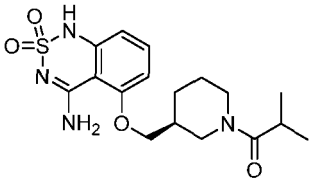
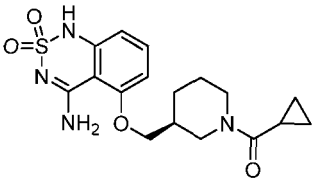
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-91	 (S)-4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)picolinamida	459
A-92	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-etilpiridin-4-il)metanona	444
A-93	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-isopropilpiridin-4-il)metanona	458
A-94	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(dietilamino)piridin-4-il)metanona	487
A-95	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)metanona	499
A-96	 (S)-N-(4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il)isobutiramida	501

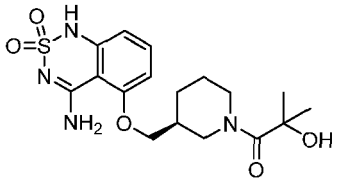
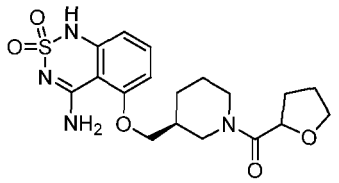
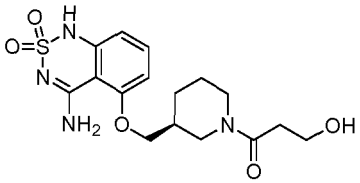
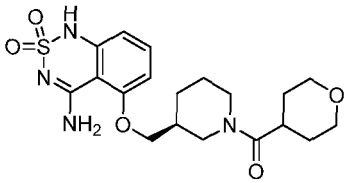
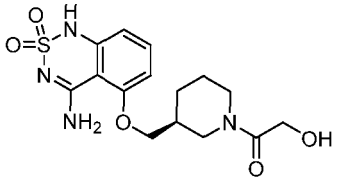
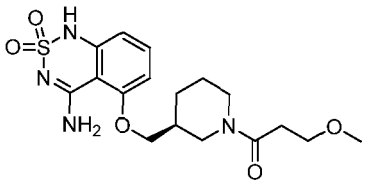
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-97	 (S)-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-il)(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona	483
A-98	 (S)-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-4-il)(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona	532
A-99	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanona	496
A-100	 1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-101	 (R)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-102	 (3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(piridin-4-il)metanona	416

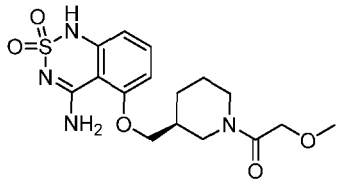
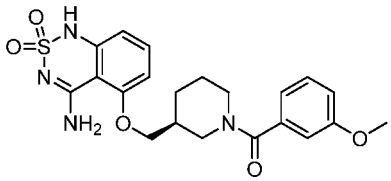
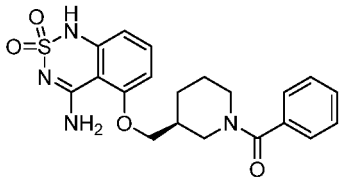
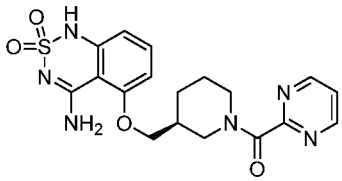
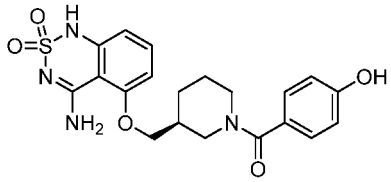
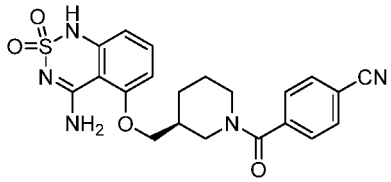
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-103	 1-óxido de (S)-4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)piridina	432
A-104	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2-hidroxipiridin-4-il)metanona	432
A-105	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metilpiridin-4-il)metanona	430
A-106	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3,4-dihidroxifenil)metanona	447
A-107	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	381
A-108	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	379

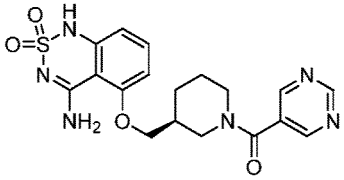
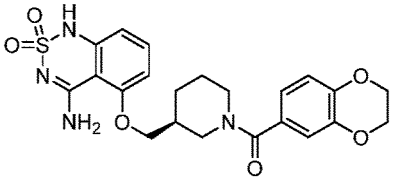
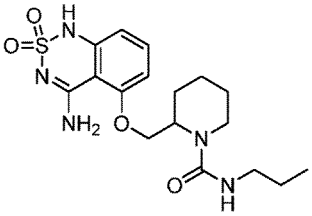
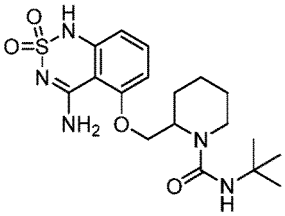
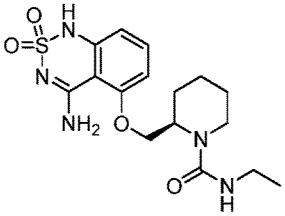
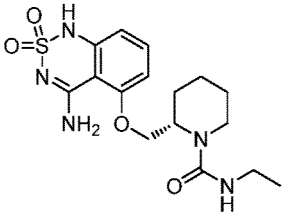
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-109	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	397
A-110	 ((S)-3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona	409
A-111	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona	383
A-112	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona	423
A-113	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona	369
A-114	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona	397

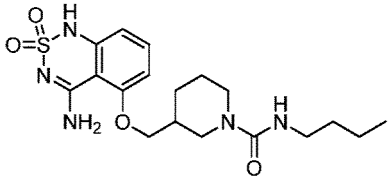
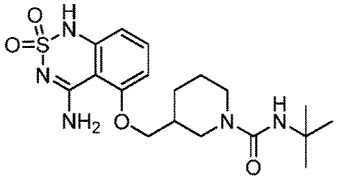
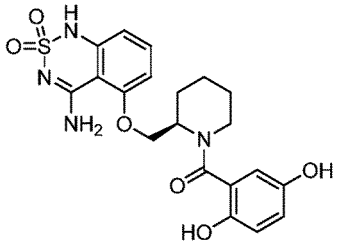
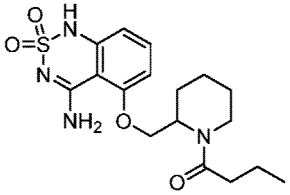
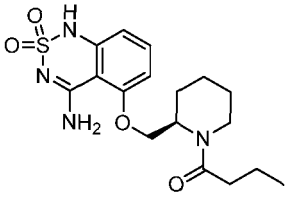
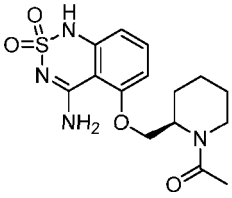
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-115	 (S)-1-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona	383
A-116	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona	445
A-117	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona	415
A-118	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(pirimidin-2-il)metanona	417
A-119	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(4-hidroxifenil)metanona	431
A-120	 (S)-4-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzonitrilo	440

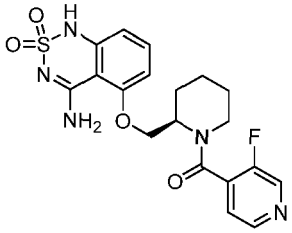
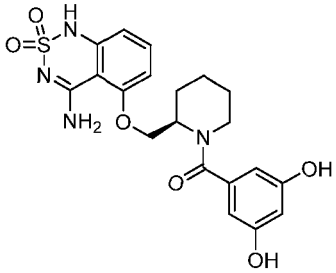
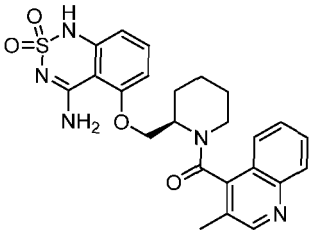
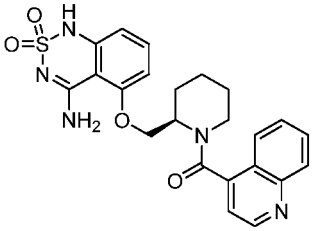
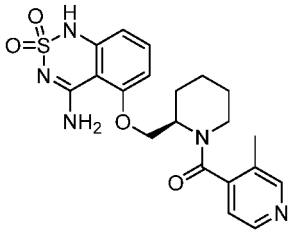
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-121	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(pirimidin-5-il)metanona	417
A-122	 (S)-(3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanona	473
*A-123	 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-propilpiperidin-1-carboxamida	396
A-124*	 2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(*terc*-butil)piperidin-1-carboxamida	410
A-125*	 (R)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida	382
A-126*	 (S)-2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida	382

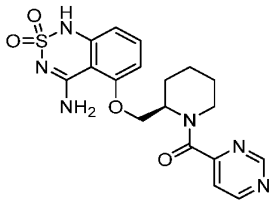
(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-127*	 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-butilpiperidin-1-carboxamida	410
A-128*	 3-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)-N-(*terc*-butil)piperidin-1-carboxamida	410
A-129	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(2,5-dihidroxifenil)metanona	447
A-130	 1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-131	 (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	381
A-132	 (R)-1-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etanona	353

(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-133	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-fluoropiridin-4-il)metanona	434
A-134	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3,5-dihidroxifenil)metanona	447
A-135	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)(3-metilquinolin-4-il)metanona	480
A-136	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(quinolin-4-il)metanona	466
A-137	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(3-metilpiridin-4-il)metanona	430

(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	MS (MH+)
A-138	 (R)-(2-(((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(pirimidin-4-il)metanona	417

Ensayos biológicos

Los presentes compuestos se han sometido a ensayo y muestran actividades potenciadoras del gusto dulce. Específicamente, los presentes compuestos han demostrado la activación del receptor T1R2/T1R3 y la mejora de la activación del receptor T1R2/T1R3, así como actividades potenciadoras del gusto dulce de edulcorantes, tal como fructosa. Los compuestos Q1, J2, K2, L2, los compuestos B1 y F3, descritos más adelante en los Experimentos 1 y 2 en las pruebas gustativas en seres humanos, son compuestos seleccionados de los compuestos descritos a lo largo de este documento, incluyendo los de los Ejemplos y los compuestos enumerados en la Tabla A.

EXPERIMENTO 1: Sabor dulce y medición de la potenciación del sabor dulce utilizando panelistas humanos que realizan una prueba de comparación por pares

Las muestras de ensayo, que contienen los compuestos experimentales, se presentan por pares a los panelistas y se les pide que determinen cuál de las muestras es más dulce. Los presentes compuestos mostraron potenciación del sabor dulce en un medio con un amplio intervalo de valores de pH, y este Experimento proporcionó resultados para muestras sometidas a ensayo a un pH de aproximadamente 2,8 o 7,1. En cada ensayo participó un grupo de 10-16 o más panelistas. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes del ensayo. Los sujetos se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

Se realizaron pruebas gustativas con sacarosa o HFCS (*high fructose corn syrup*, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa) como edulcorante, con o sin compuesto. Se preparó una solución madre de compuesto al 0,2 % en agua con bicarbonato de sodio y después esta solución madre se diluyó en la muestra final para obtener la concentración final deseada del compuesto. Para la muestra evaluada a pH 2,8, el pH de la solución se redujo a un pH de aproximadamente 2,8 utilizando ácido cítrico. También se prepararon muestras gustativas en un tampón de fosfato bajo en sodio (pH 7,1; "LSB, *low sodium phosphate*") exento de sacarosa o HFCS, para evaluar el gusto del compuesto solo. El tampón de fosfato bajo en sodio consiste en KCl 0,3 mM, Na_2HPO_4 0,5 mM y KH_2PO_4 0,175 mM. Los volúmenes de muestra son normalmente de 20 ml.

En una prueba de comparación por pares, al panelista se le presentan dos muestras diferentes y se le pide que identifique la muestra que es más dulce. En una prueba de comparación por pares, las muestras se presentan en un orden aleatorio y compensado. Los panelistas dejan un tiempo de espera de hasta 1 minuto entre las pruebas gustativas para limpiar la boca de cualquier gusto.

Para determinar la probabilidad de que en cada prueba se produzca el número correcto de respuestas, se utilizan las tablas de probabilidad binomial a un valor alfa = 0,05.

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **Q1**. La Tabla 1-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **Q1** 21 μM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 7,1. La Tabla 1-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **Q1** 7,8 μM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 2,8. La Tabla 2-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **Q1** 26,3 μM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 7,1. La Tabla 2-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **Q1** 7,8 μM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 % a un pH de 2,8. La Tabla 3 indica que el Compuesto **Q1** 26,3 μM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 1-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 30 (15 panelistas x 2 reps).pH 7,1

Muestras	Total
Sacarosa al 12 %	**18**
Sacarosa al 6 % + Compuesto Q1 21 μM	**12**

Total	**30**
Sacarosa al 12 % (valor de p)	**0,362**

Tabla 1-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	**Total**
Sacarosa al 12 %	**24**
Sacarosa al 6 % + Compuesto Q1 7,9 µM	**18**
Total	**42**
Sacarosa al 12 % (valor de p)	**0,441**

Tabla 2-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 30 (15 panelistas x 2 reps).pH 7.1

Muestras	**Total**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	**16**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto Q1 26,3 µM	**14**
Total	**30**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	**0,856**

Tabla 2-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	**Total**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 %	**21**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto Q1 7,8 µM	**21**
Total	**42**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 % (valor de p)	**0,878**

Tabla 3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 26 (13 panelistas x 2 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1 %	**14**
LSB + Compuesto Q1 26,3 µM	**12**
Total	**26**
Sacarosa al 1 % (valor de p)	**0,845**

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **J2**. La Tabla 4-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **J2** 12,7 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 7,1. La Tabla 4-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto J2 12,7 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 2,8. La Tabla 5-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **J2** 20,4 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 7,1. La Tabla 5-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **J2** 12,7 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 2,8. La Tabla 6 indica que el Compuesto **J2** 20,4 µM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 4-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 51 (17 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	**Total**
Sacarosa al 12 %	**28**
Sacarosa al 6 % + Compuesto J2 12,7 µM	**23**
Total	**51**
Sacarosa al 12 % (valor de p)	**0,575**

Tabla 4-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 45 (15 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	**Total**
Sacarosa al 12 %	**20**
Sacarosa al 6 % + Compuesto J2 12,7 µM	**25**
Total	**45**
Sacarosa al 12 % (valor de p)	**0,551**

Tabla 5-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 39 (13 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	21
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto J2 20,4 µM	18
Total	39
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	0,749

Tabla 5-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 45 (13 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	26
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto J2 12,7 µM	19
Total	45
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	0,391

Tabla 6. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 26 (13 panelistas x 2 reps).

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	14
LSB + Compuesto J2 20,4 µM	12
Total	26
Sacarosa al 1 % (valor de p)	0,845

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **K2**. La Tabla 7-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **K2** 12,7 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 7,1. La Tabla 7-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto K2 12,7 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 2,8. La Tabla 8-a indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **K2** 12,7 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 7,1. La Tabla 8-b indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto K2 12,7 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 % a un pH de 2,8. La Tabla 9 indica que el Compuesto **K2** 12,7 µM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 7-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 36 (12 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	Total
Sacarosa al 11 %	20
Sacarosa al 6 % + Compuesto K2 12,7 µM	16
Total	36
Sacarosa al 11 % (valor de p)	0,681

Tabla 7-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 36 (18 panelistas x 2 reps). pH 2,8

Muestras	Total
Sacarosa al 12 %	21
Sacarosa al 6 % + Compuesto K2 7,6 µM	15
Total	36
Sacarosa al 12 % (valor de p)	0,405

Tabla 8-a. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 33 (11 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 %	17
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto K2 12,7 µM	16
Total	33
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 8 % (valor de p)	>0,860

Tabla 8-b. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 51 (17 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	25
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto K2 12,7 µM	26
Total	51
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	1,00

Tabla 9. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 51 (17 panelistas x 2 reps).

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	29
LSB + Compuesto K2 12,7 µM	22
Total	51
Sacarosa al 1 % (valor de p)	0,401

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **L2**. La Tabla 10 indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **L2** 12,7 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 7,1. La Tabla 11 indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **L2** 12,7 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 2,8. La Tabla 12 indica que el Compuesto **L2** 12,7 µM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 10. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	Total
Sacarosa al 12 %	19
Sacarosa al 6 % + Compuesto L2 12,7 µM	23
Total	42
Sacarosa al 12 % (valor de p)	0,644

Tabla 11. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 36 (12 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	Total
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	16
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto L2 12,7 µM	20
Total	36
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	0,681

Tabla 12. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 36 (12 panelistas x 3 reps).

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	19
LSB + Compuesto L2 12,7 µM	17
Total	36
Sacarosa al 1 % (valor de p)	0,868

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **B1**. La Tabla 13 indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **B1** 11,9 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 12 % a un pH de 7,1. La Tabla 14 indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **B1** 11,9 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 2,8. La Tabla 12 indica que el Compuesto **B1** 11,9 µM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 13. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 34 (17 panelistas x 2 reps). pH 7,1

Muestras	Total
Sacarosa al 12 %	19
Sacarosa al 6 % + Compuesto B1 11,9 µM	15
Total	34

Sacarosa al 12 % (valor de p)	**0,608**

Tabla 14. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 34 (17 panelistas x 2 reps). pH 2,8

Muestras	**Total**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	**20**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto B1 11,9 µM	**14**
Total	**34**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	**0,392**

Tabla 15. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 45 (15 panelistas x 3 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1 %	**19**
LSB + Compuesto B1 11,9 µM	**26**
Total	**45**
Sacarosa al 1 % (valor de p)	**0,371**

Más adelante, se encuentran los resultados de las pruebas gustativas en seres humanos con el Compuesto **F3**. La Tabla 16 indica que los panelistas percibieron que el dulzor de la sacarosa al 6 % + Compuesto **F3** 9,2 µM, no era significativamente diferente al de una solución de sacarosa al 10 % a un pH de 7,1. La Tabla 17 indica que los panelistas percibieron que el dulzor del jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto **F3** 9,2 µM no era significativamente diferente al de una solución de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % a un pH de 2,8. La Tabla 18 indica que el Compuesto **F3** 9,2 µM solo, es tan dulce como una solución de sacarosa al 1 %.

Tabla 16. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 33 (11 panelistas x 3 reps). pH 7,1

Muestras	**Total**
Sacarosa al 10 %	**16**
Sacarosa al 6 % + Compuesto F3 9,2 µM	**17**
Total	**33**
Sacarosa al 10 % (valor de p)	**>0,728**

Tabla 17. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 51 (17 panelistas x 3 reps). pH 2,8

Muestras	**Total**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 %	**28**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 6 % + Compuesto F3 9,2 µM	**23**
Total	**51**
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 9 % (valor de p)	**0,576**

Tabla 18. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 30 (15 panelistas x 2 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1 %	**16**
LSB + Compuesto F3 9,2 µM	**14**
Total	**30**
Sacarosa al 1 % (valor de p)	**0,856**

EXPERIMENTO 2: Sabor dulce y medición de la potenciación del sabor dulce en prototipos de productos utilizando panelistas humanos

Exp 2-1: Potenciación con sacarosa del compuesto K2 en café helado:

Todas las muestras se hicieron en una formulación de café helado que consistía en café preparado, leche al 2 %, sacarosa y agua. Las muestras se prepararon utilizando una solución madre de Compuesto al 0,2 % preparada con bicarbonato de sodio al 0,2 % y agua. Las muestras de prueba se presentan por pares a los panelistas y se les pide que determinen cuál de las muestras es más dulce.

En una prueba de comparación por pares, al panelista se le presentan dos muestras diferentes y se le pide que identifique la muestra que es más dulce. En una prueba de comparación por pares, las muestras se presentan en un orden aleatorio y compensado. Los panelistas dejan un tiempo de espera de hasta 1 minuto entre las pruebas

gustativas para limpiar la boca de cualquier gusto.

Para determinar la probabilidad de que en cada prueba se produzca el número correcto de respuestas, se utilizan las tablas de probabilidad binomial a un valor alfa = 0,05.

La **Tabla 19** indica que los panelistas percibieron que el café helado con sacarosa al 4 % + Compuesto **K2** 7,6 μM no era significativamente diferente al de una solución de café helado con sacarosa al 8 %.

Tabla 19. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 33 (11 panelistas x 3 reps)

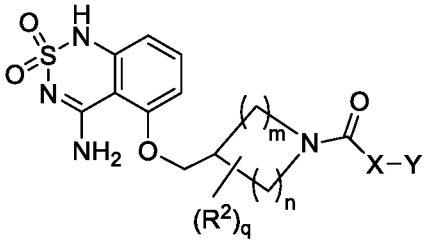
Muestras	**Total**
Sacarosa al 8 %	**16**
Sacarosa al 4 % + Compuesto K2 7,6 μM	**17**
Total	**30**
Sacarosa al 8 % (valor de p)	**>0,728**

La descripción detallada anterior se ha proporcionado para claridad de comprensión únicamente y no debe entenderse ninguna limitación innecesaria de la misma ya que las modificaciones serán obvias para los expertos en la técnica. No se admite que cualquier la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante para las invenciones reivindicadas en el momento actual o que cualquier publicación específica o implícitamente referenciada sea técnica anterior.

Las realizaciones de la presente invención están descritas en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores de llevar a cabo la invención. Las variaciones de las realizaciones preferidas serán evidentes para los expertos habituales en la técnica después de leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones según sea apropiado y los inventores pretenden que la invención se practique de otros modos distintos a los descritos de manera específica en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalencias de la materia objeto indicadas en las reivindicaciones adjuntas al presente documento según lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está incluida dentro de la invención a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto.

REIVINDICACIONES

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

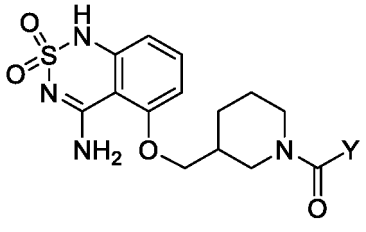


(Ia),

o una sal o solvato del mismo; en la que

m es 4 y n es 0 o m es 3 y n es 1 o m y n son ambos 2;
q es 0, 1, 2 o 3;
X es un enlace covalente;
cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, ácido carboxílico, amida, éster, acilo, tiol, alquiltio y sulfonamida e
Y es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

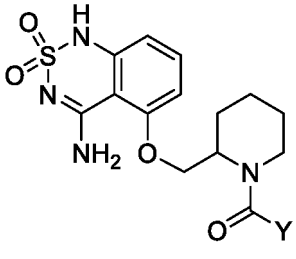
2. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la fórmula estructural (Ib):



(Ib),

o una sal o solvato del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la fórmula estructural (Id):

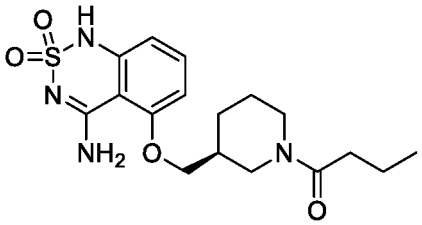
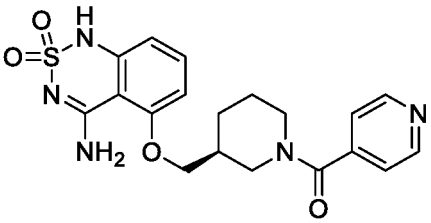
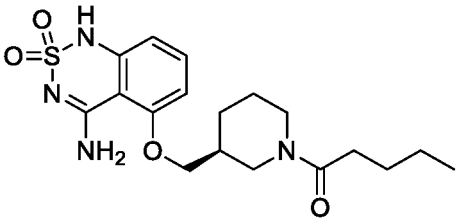
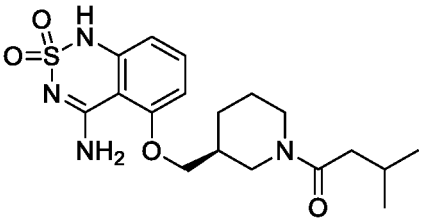
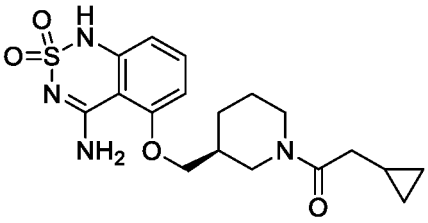
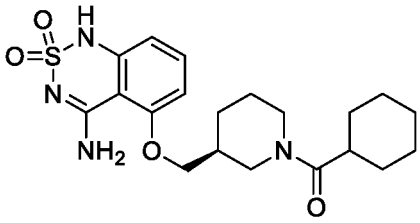
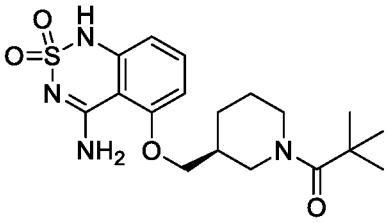
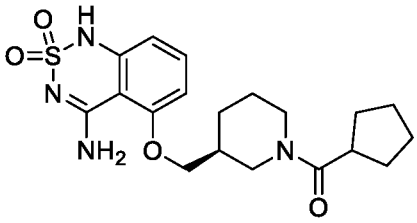
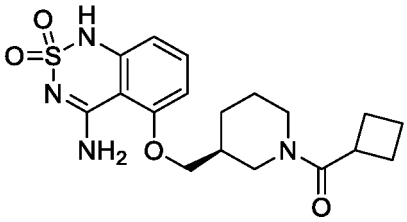
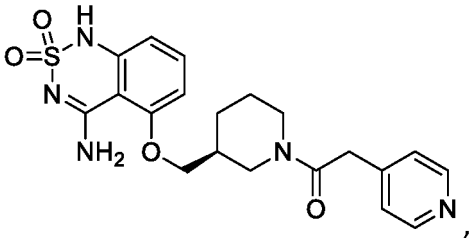
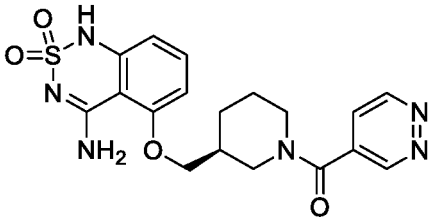
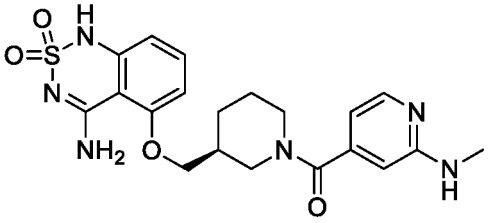
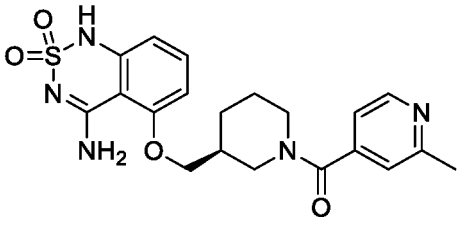
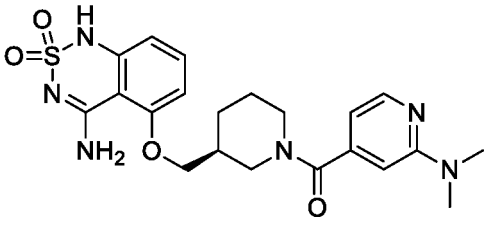


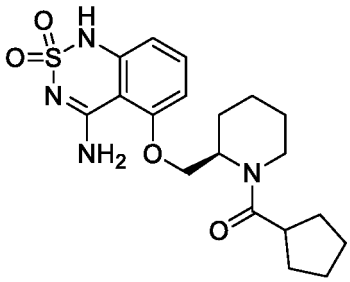
(Id),

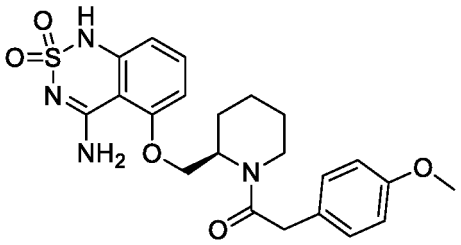
o una sal o solvato del mismo.

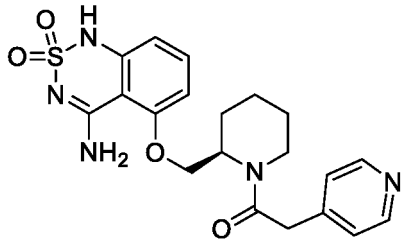
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que Y es alquilo C1 a C12, alquilo C1 a C12 sustituido, carbociclilo de tres a diez miembros, carbociclilo de tres a diez miembros sustituido, heterociclilo de tres a diez miembros, heterociclilo de tres a diez miembros sustituido, arilo de seis a quince miembros, arilo de seis a quince miembros sustituido, heteroarilo de cinco a diez miembros, heteroarilo de cinco a diez miembros sustituido, -(alquilen C1 a C3)-arilo, -(alquilen C1 a C3)-arilo sustituido, -(alquilen C1 a C3)-heteroarilo o -(alquilen C1 a C3)-heteroarilo sustituido.

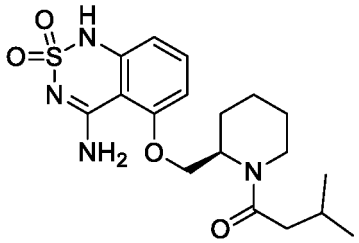
5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

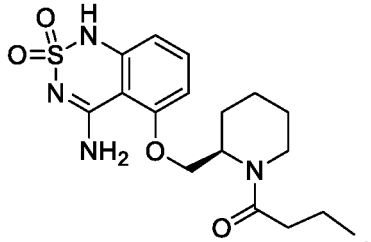

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

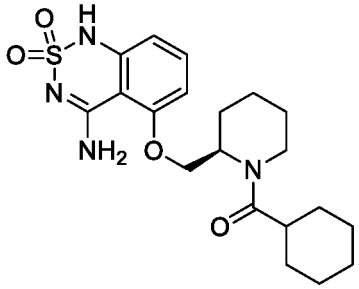

,

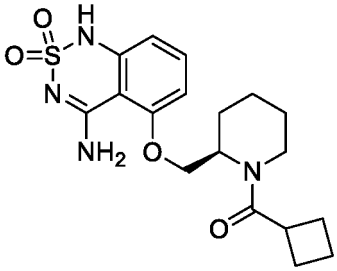

,

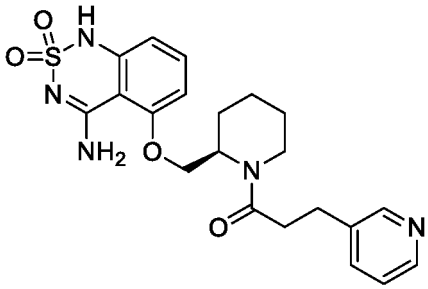

,

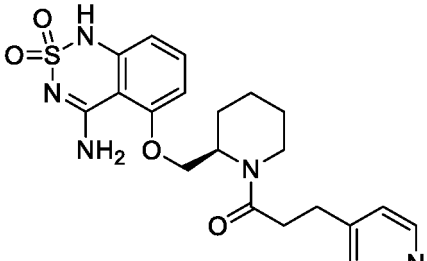

,

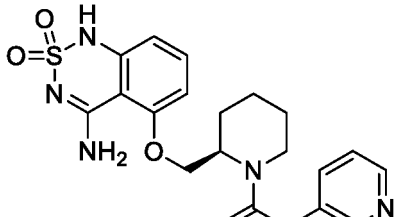

,

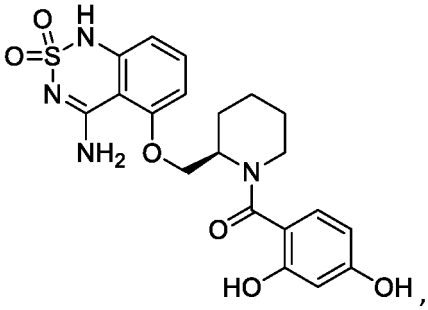

,

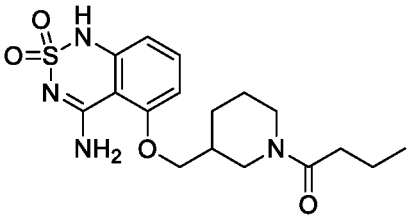
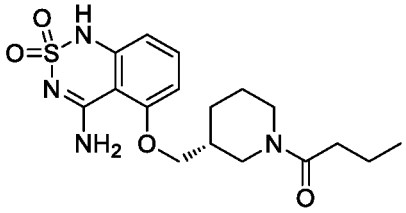
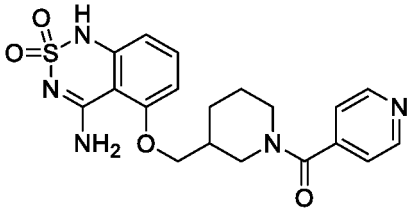
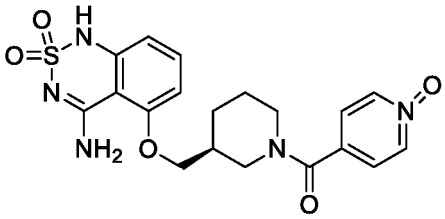
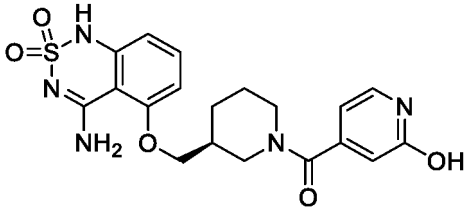
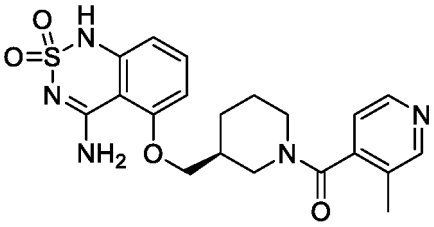
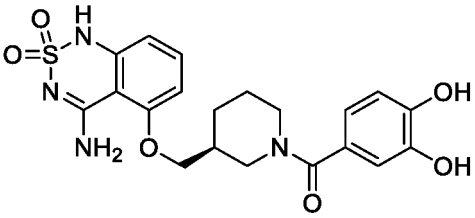
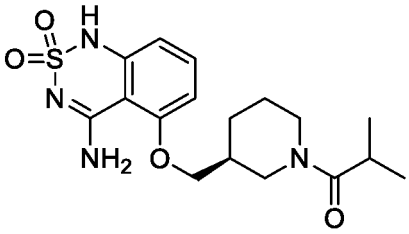
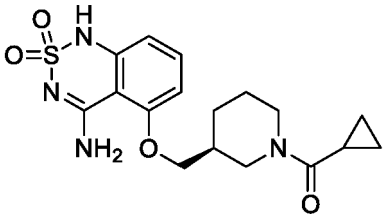
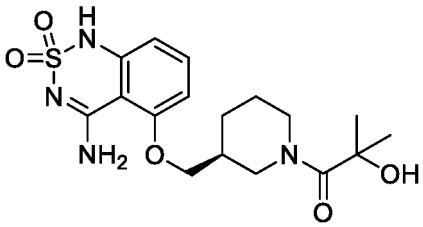
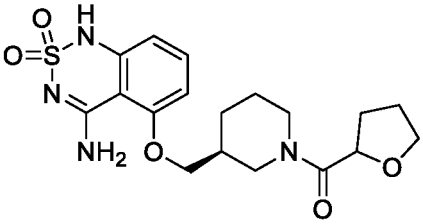
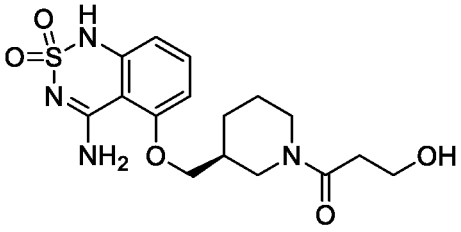
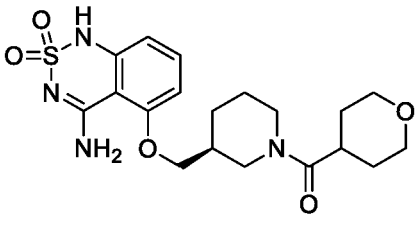
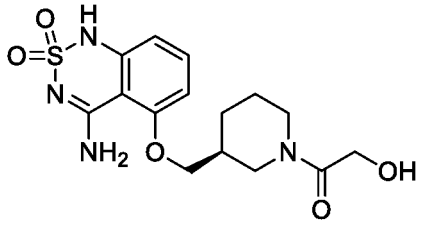

,

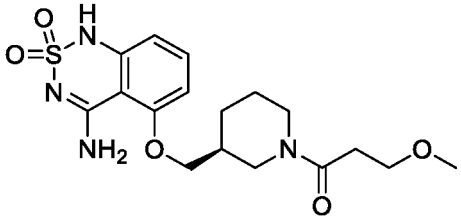
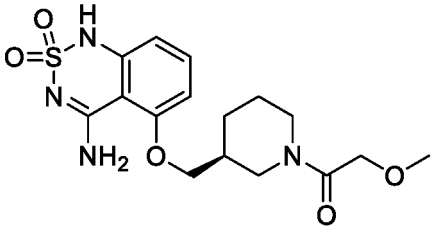
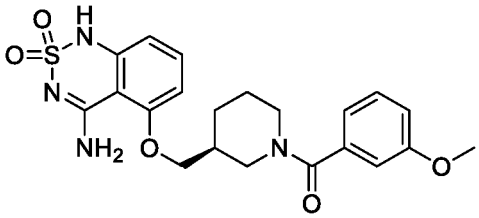
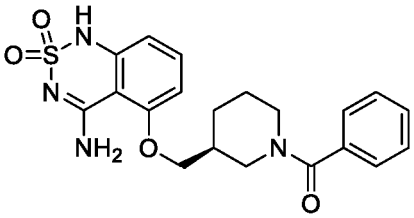
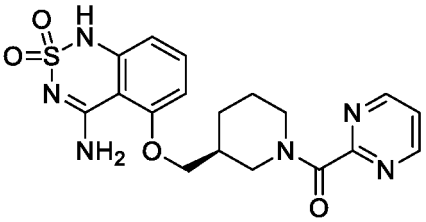
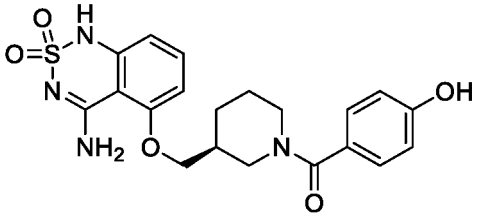
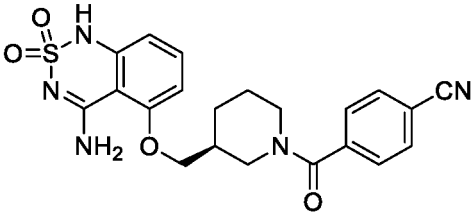
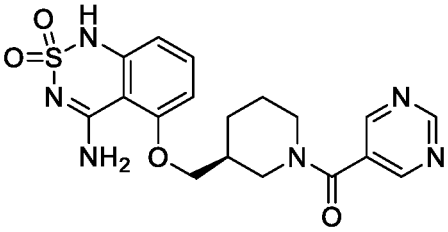
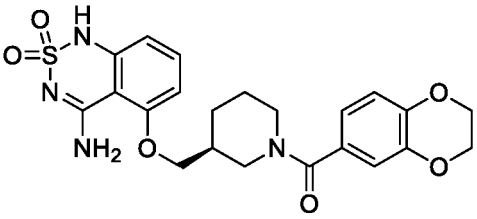
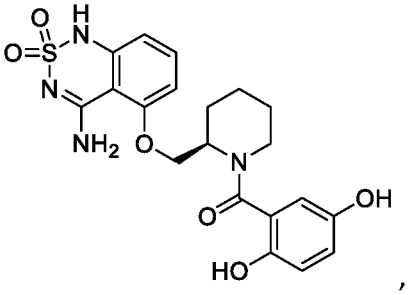
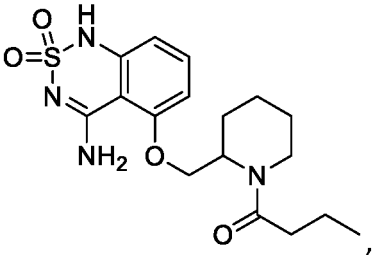
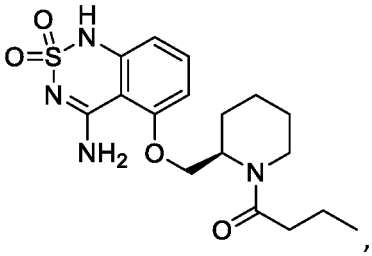

,

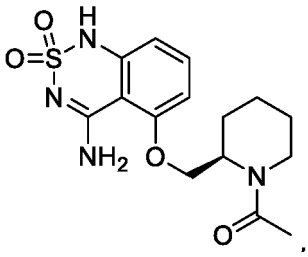

,

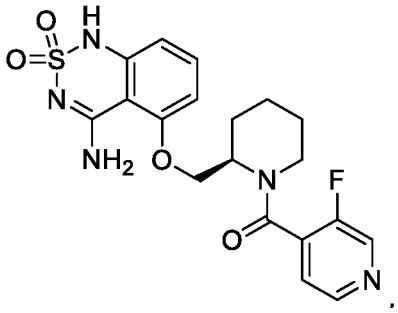

,

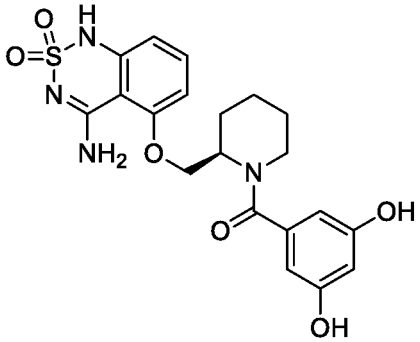

,

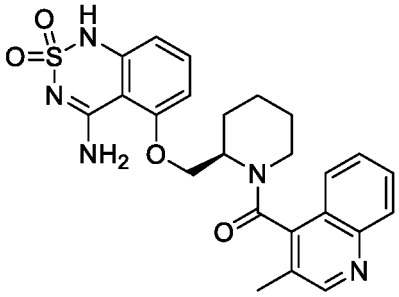

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

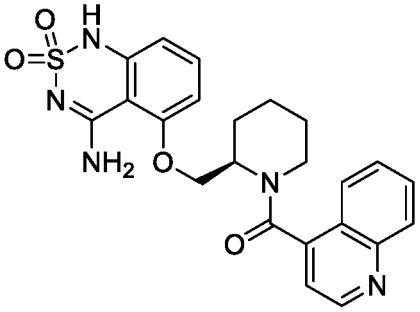

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

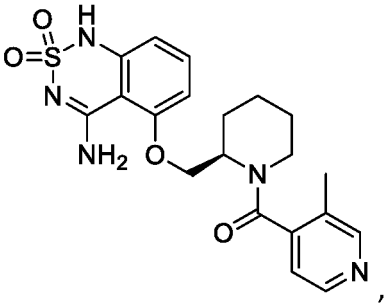


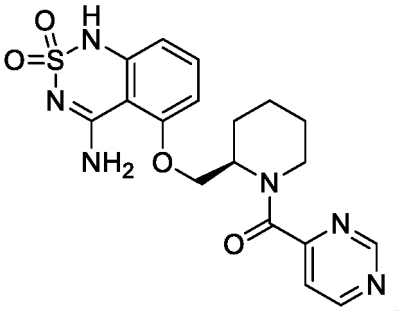


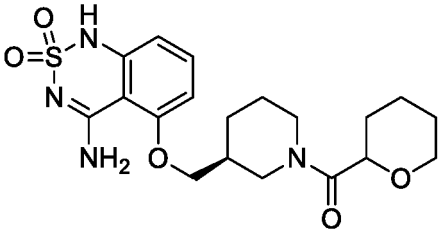


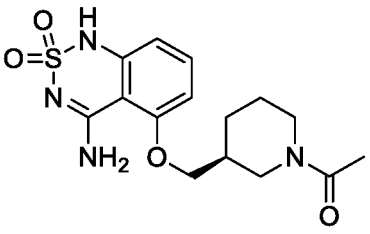


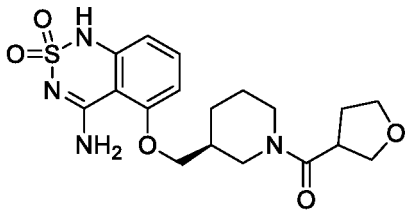
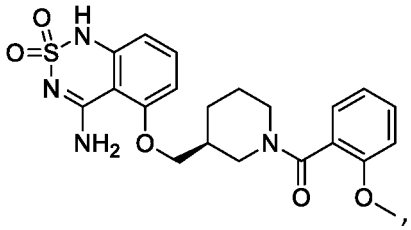
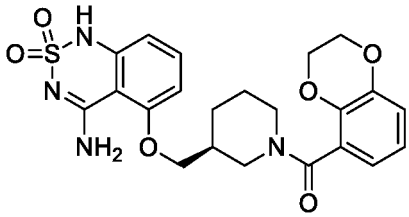
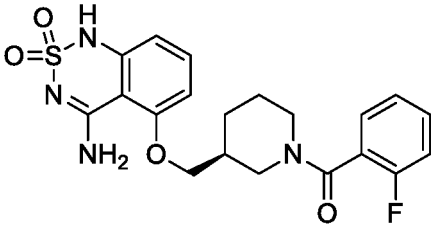
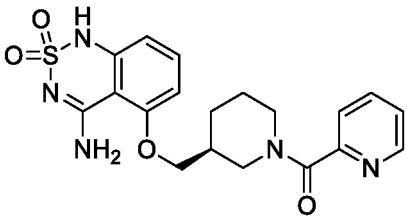
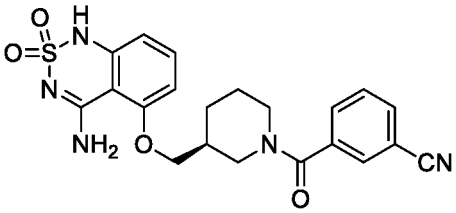
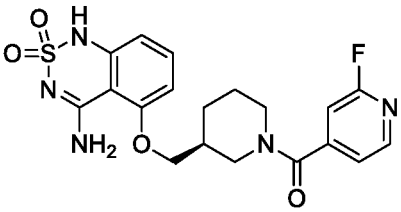
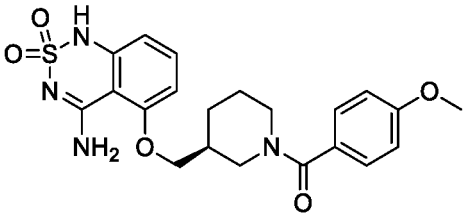
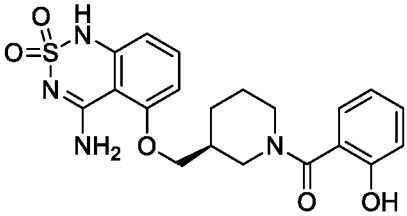
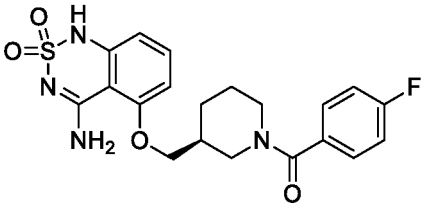
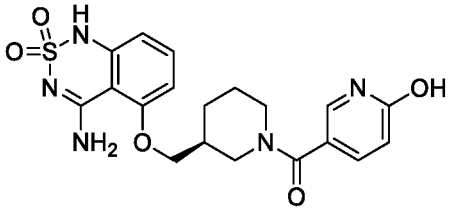
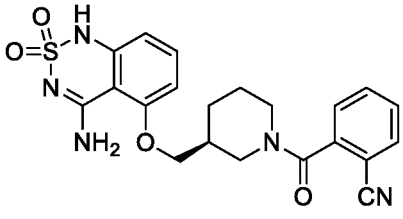
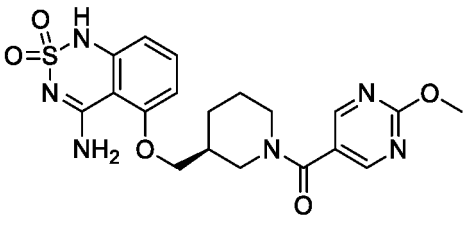
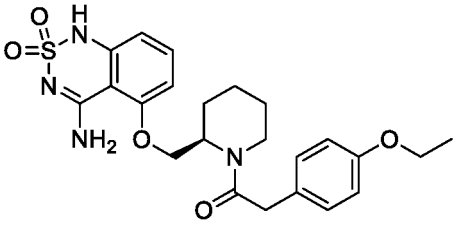


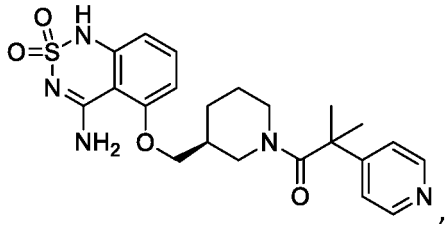
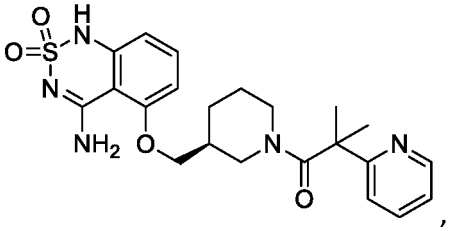
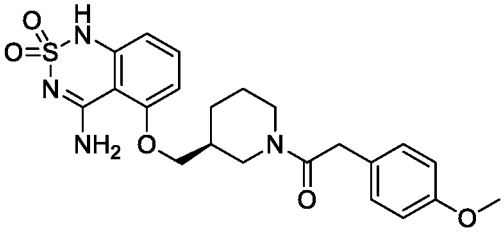
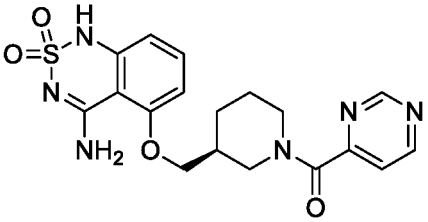
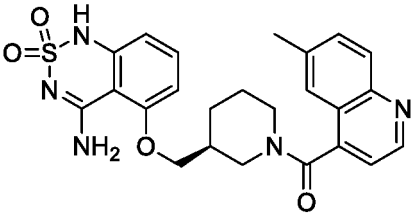
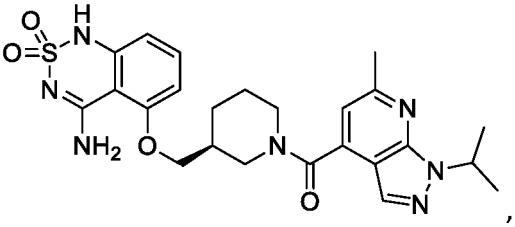
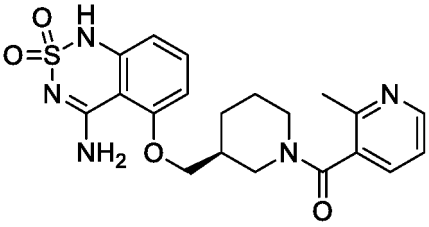
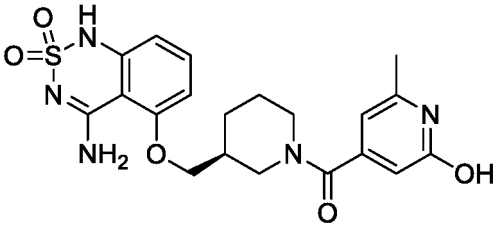
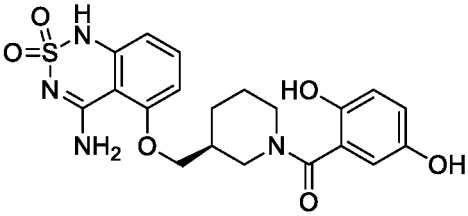
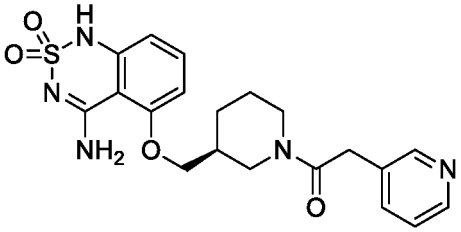
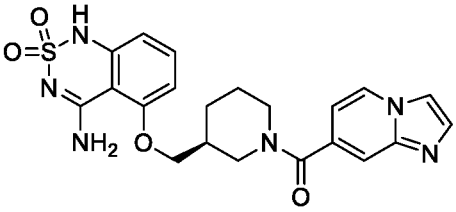
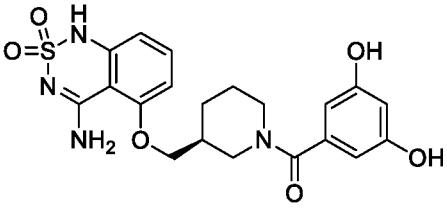
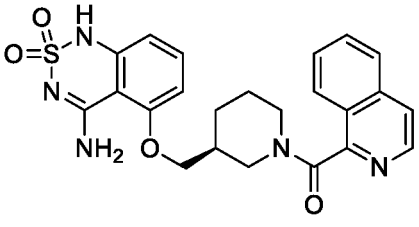
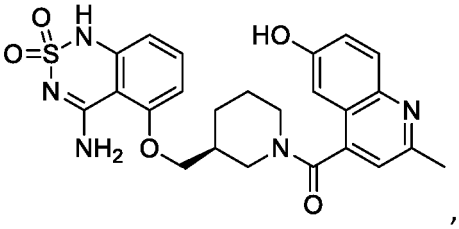


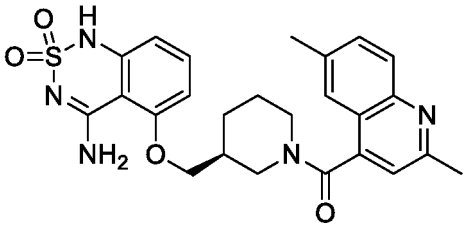




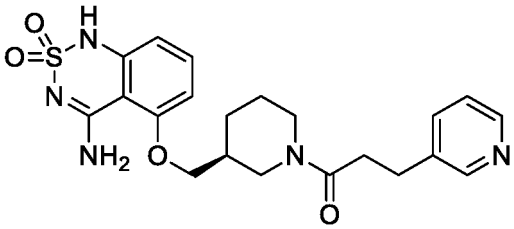



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

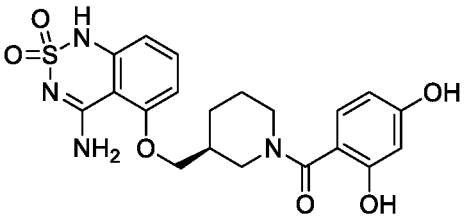

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



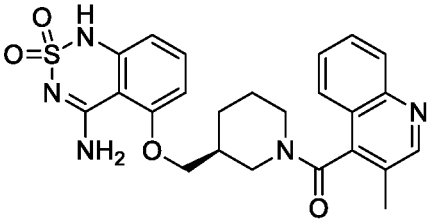
,



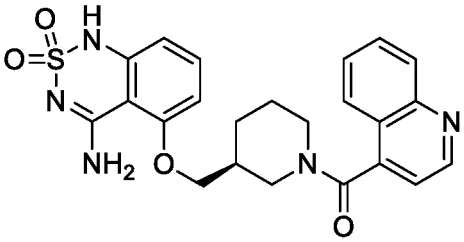
,



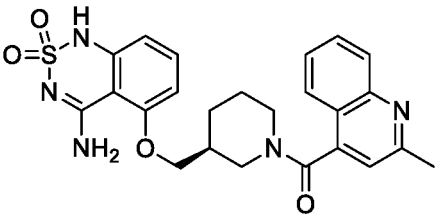
,



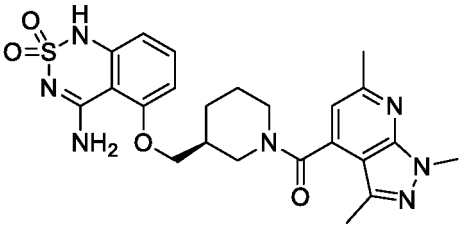
,



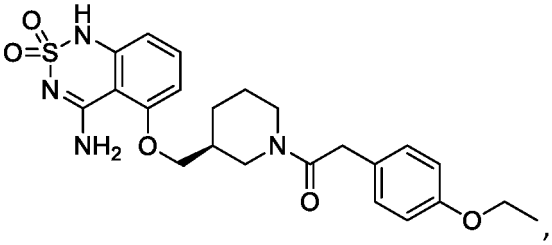
,



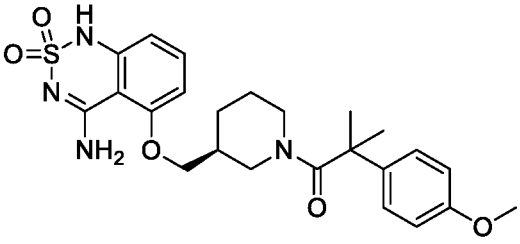
,



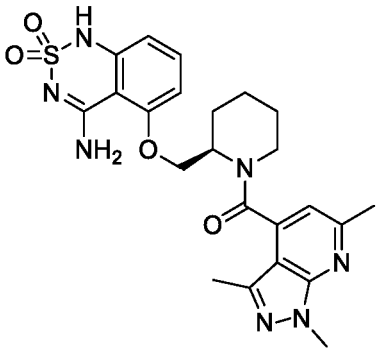
,



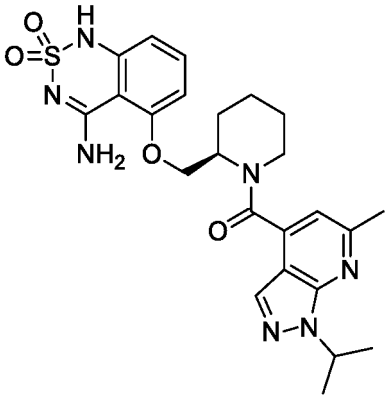
,



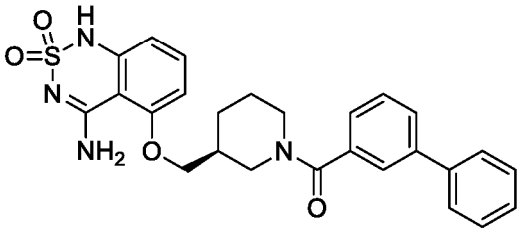
,



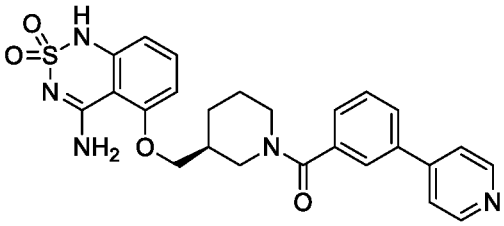
,



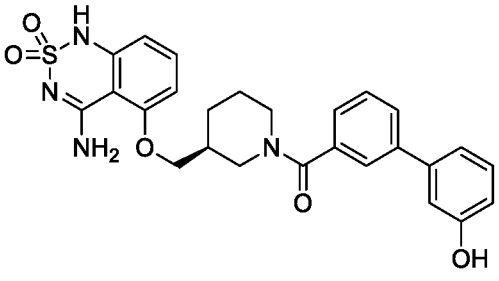
,



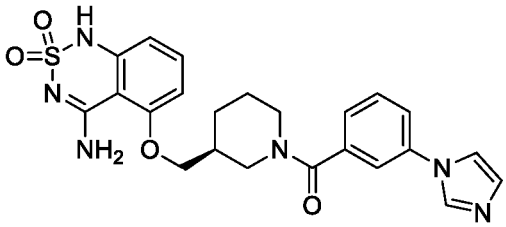
,



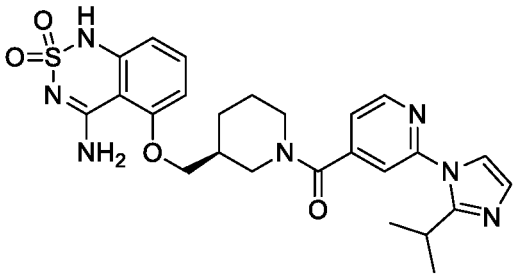
,



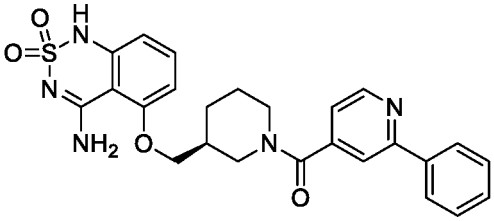
,



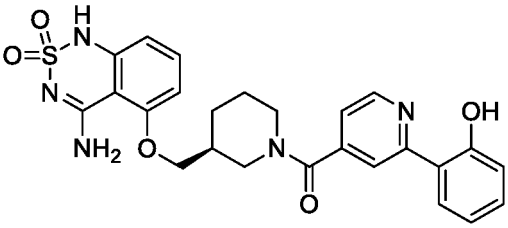
,



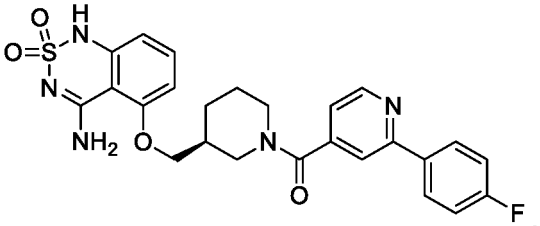
,



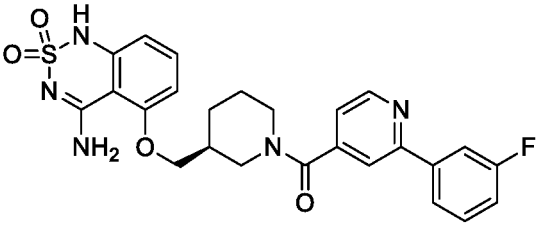
,



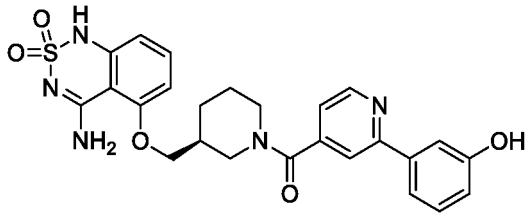
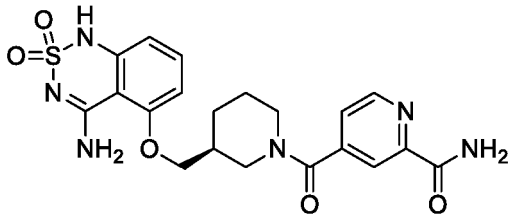
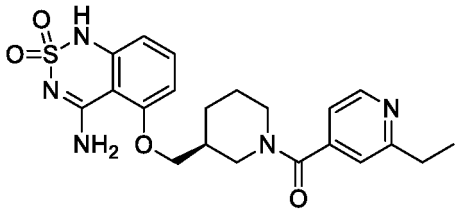
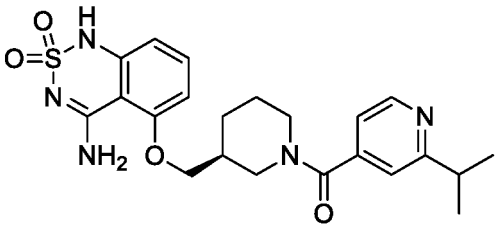
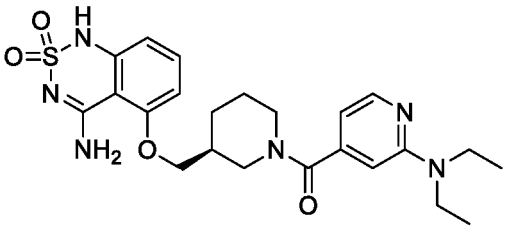
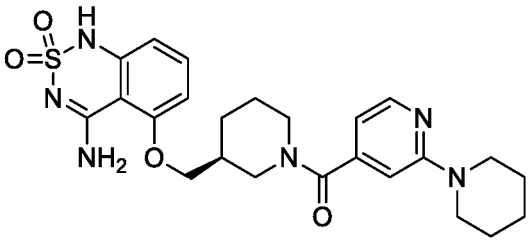
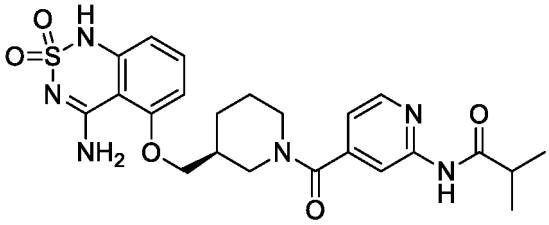
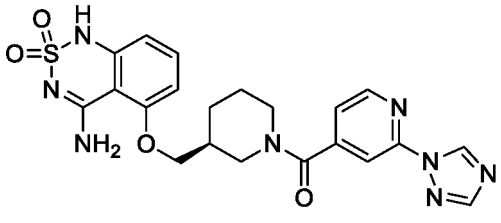
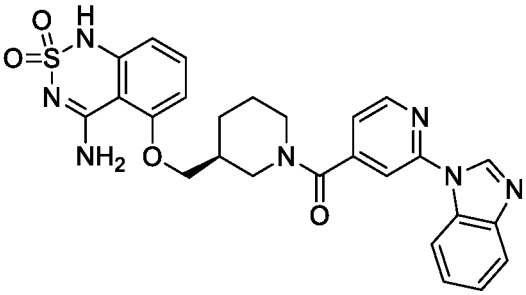
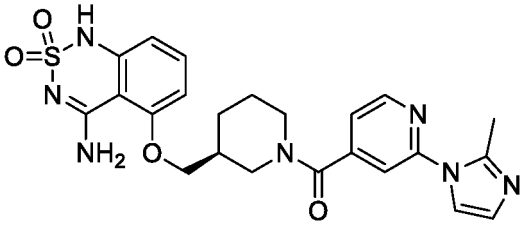
,



,

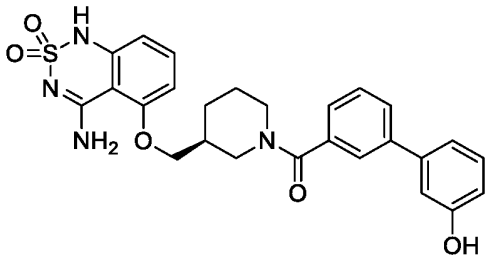
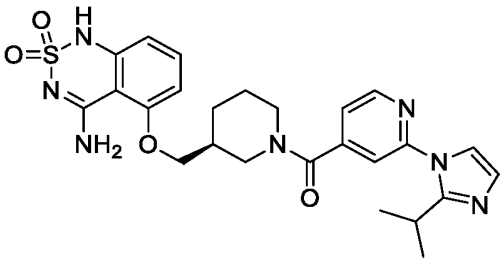


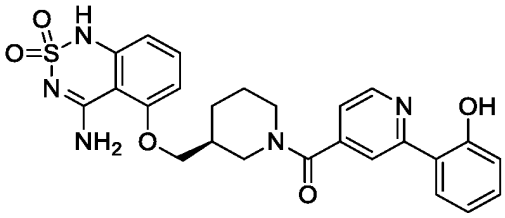
,

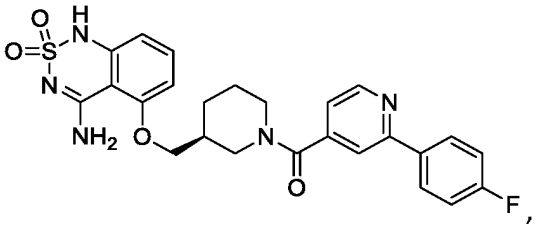

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

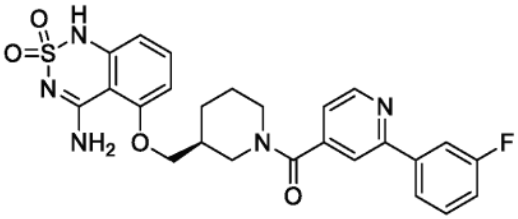
y sales o solvatos del mismo.

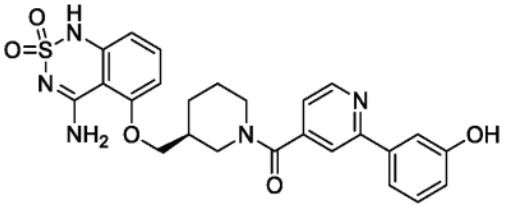
6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado entre el grupo que consiste en


,

,

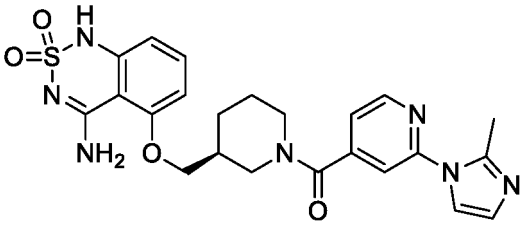

,


,


,

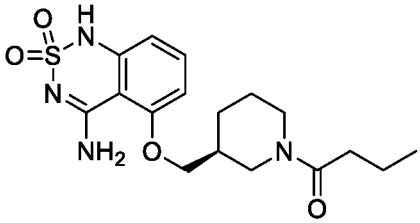


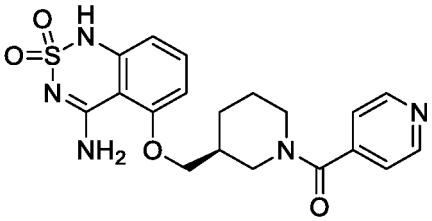
y

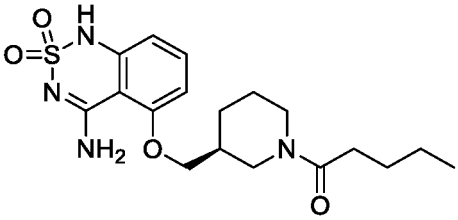

,

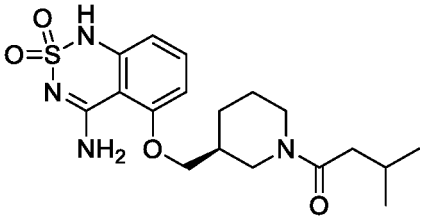
y sales o solvatos del mismo.

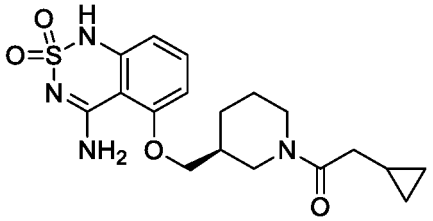
7. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado entre el grupo que consiste en

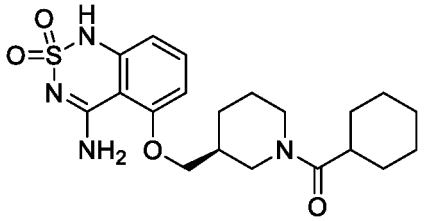

,

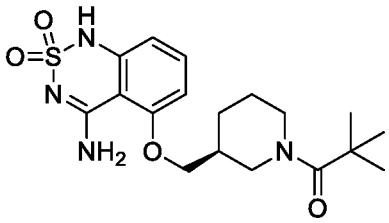

,

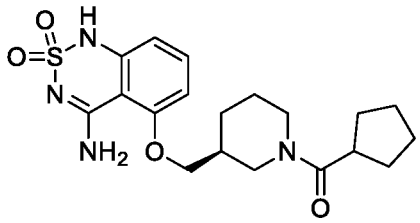

,

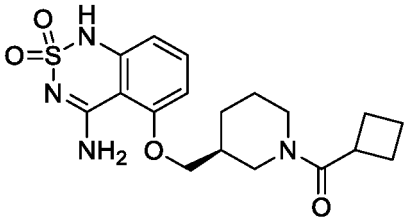

,

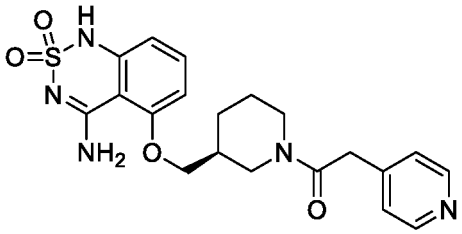

,

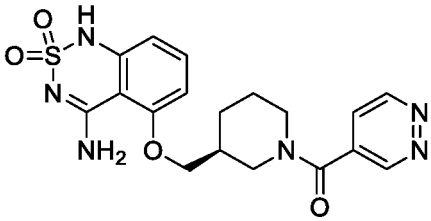

,

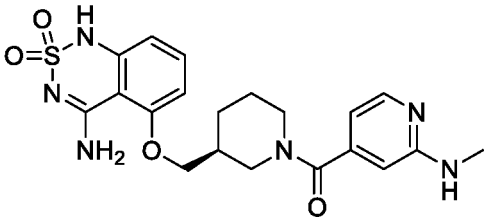

,

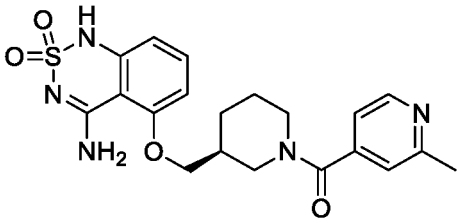

,

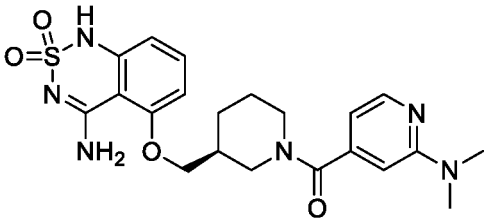

,

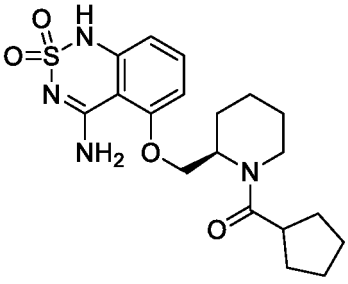

,

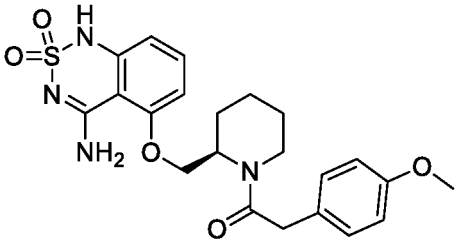

,

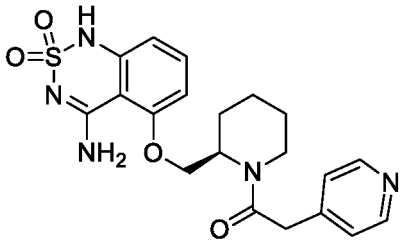

,

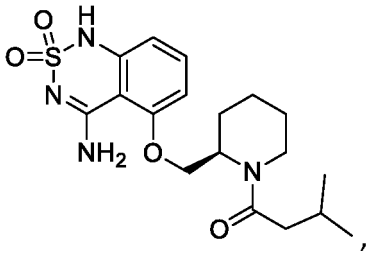

,

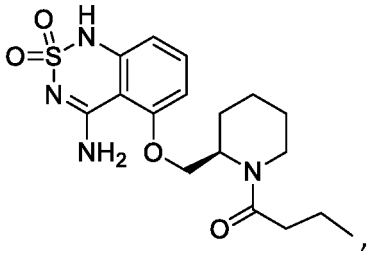

,

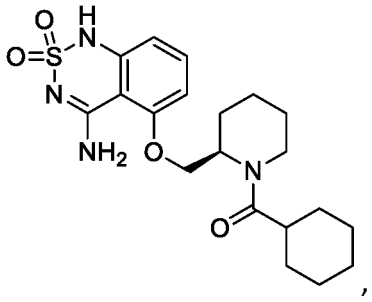

,

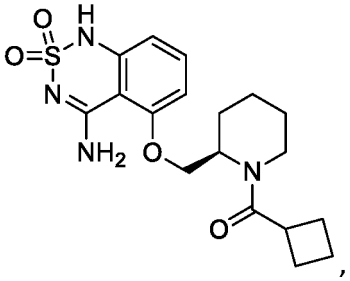

,

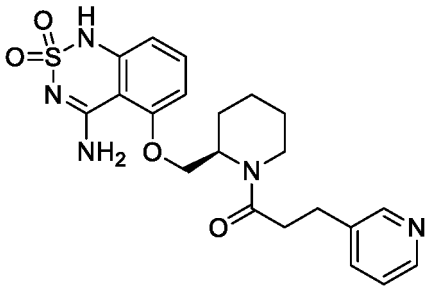

,

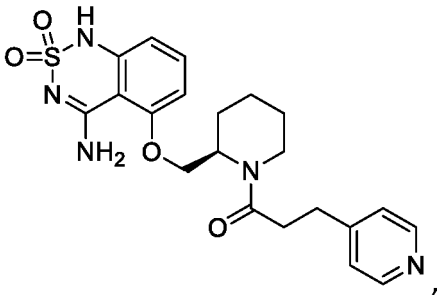

,

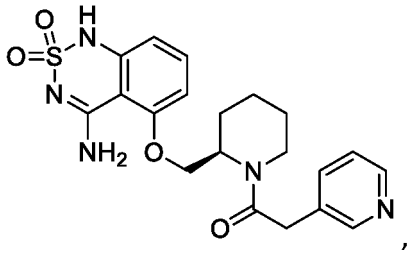


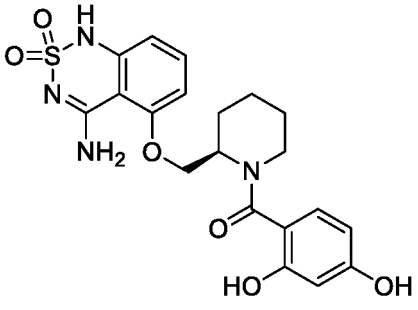


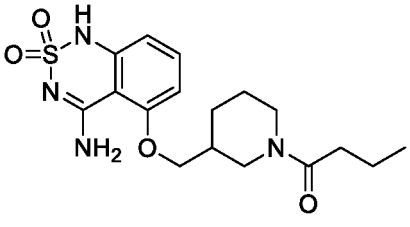


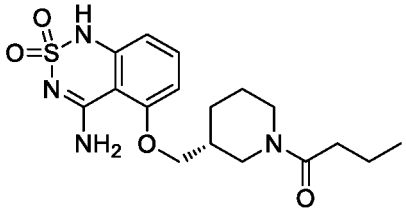


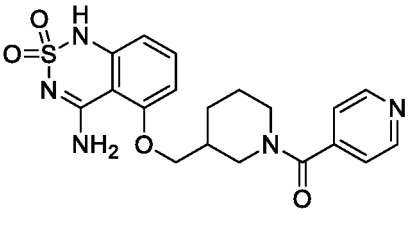


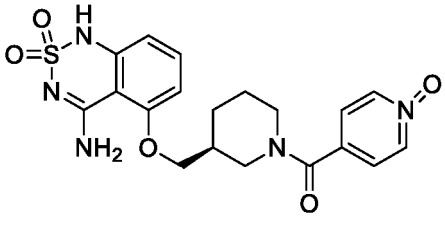


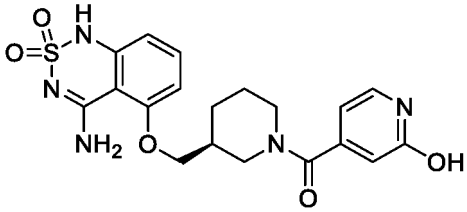
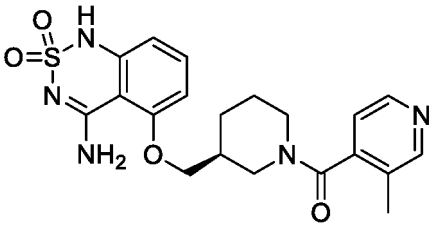
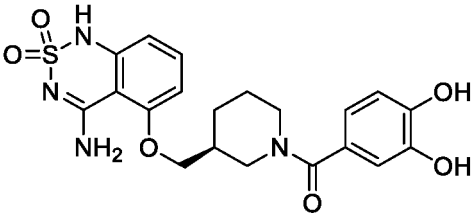
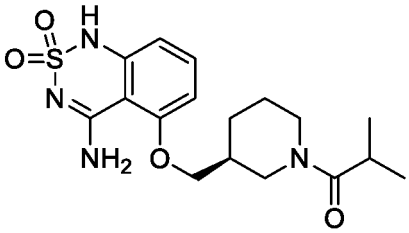
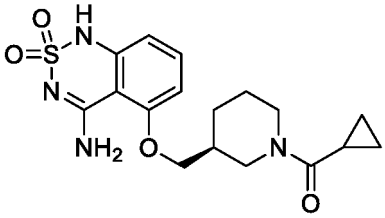
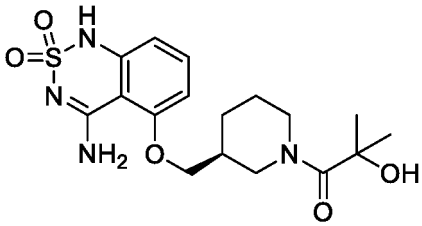
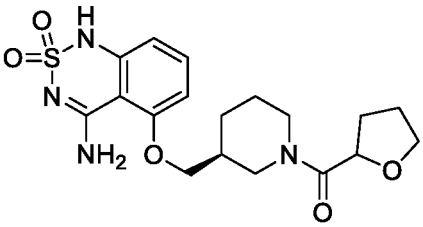
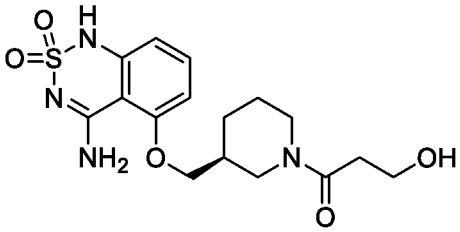
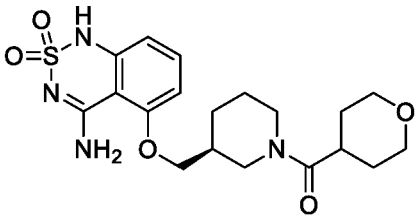
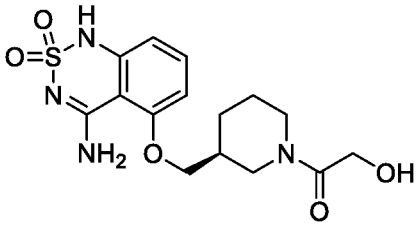
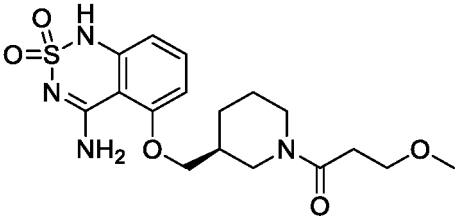
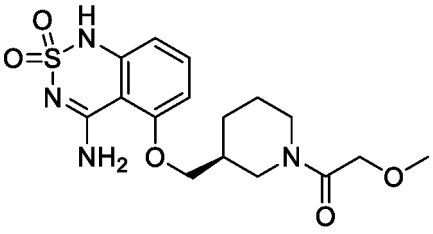
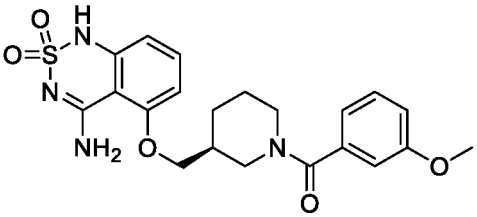
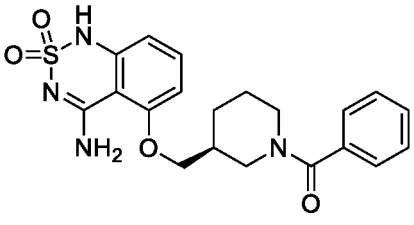


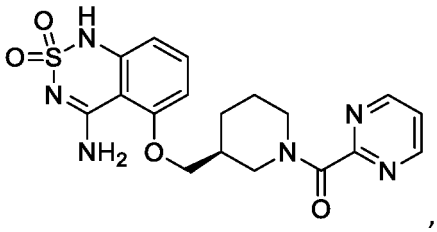


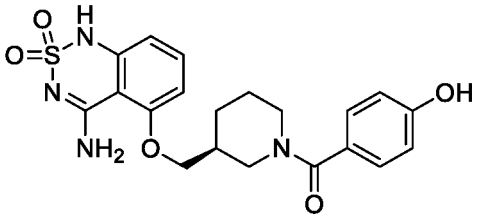


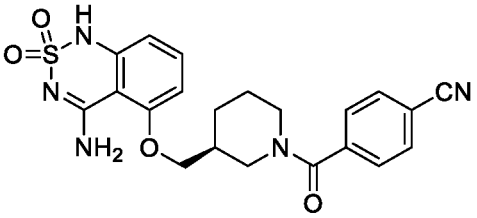


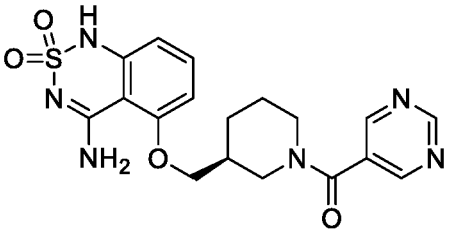


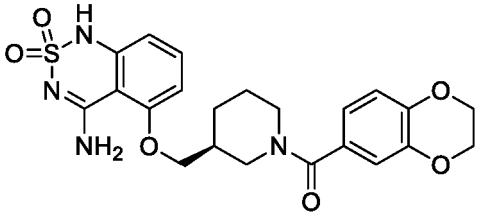

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

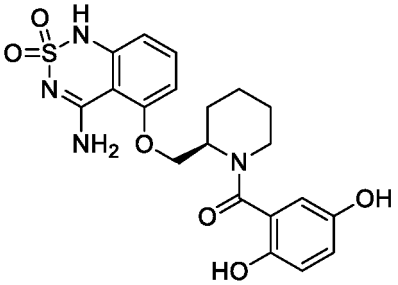

,

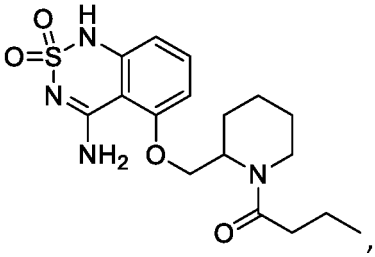

,

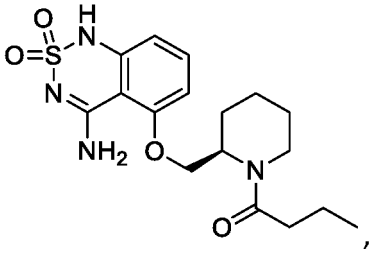

,

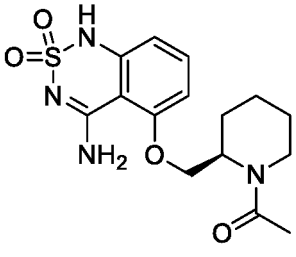

,

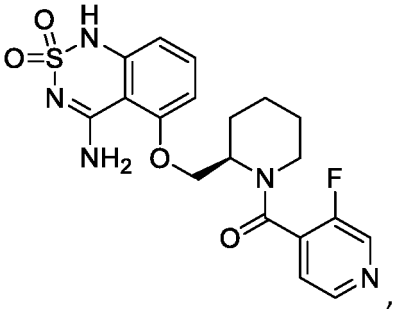

,

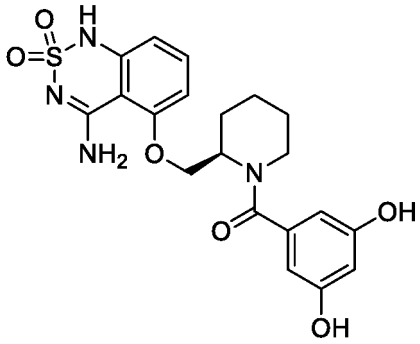

,

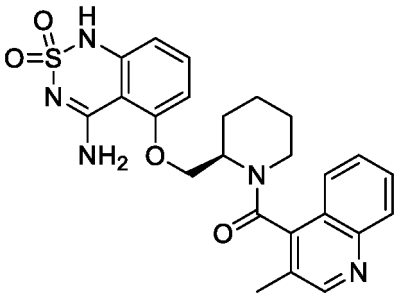

,

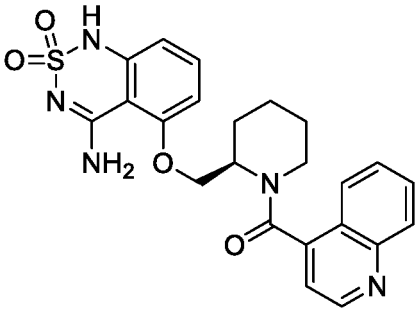

,

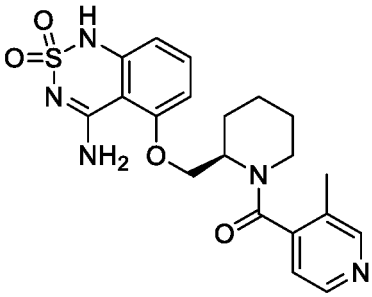

,

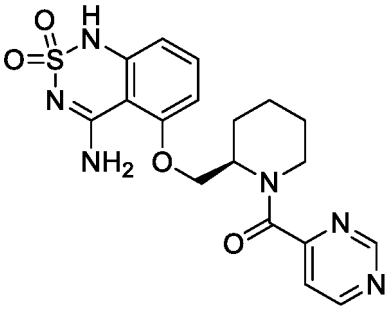

,

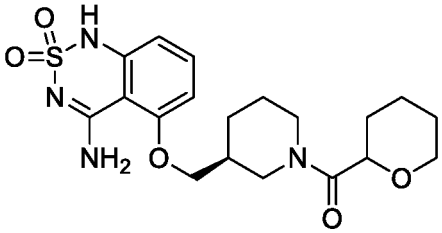


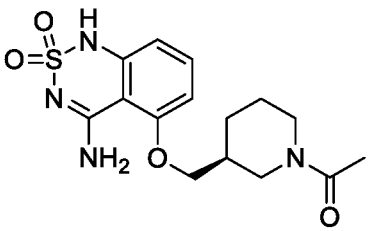


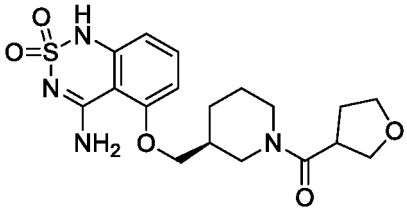


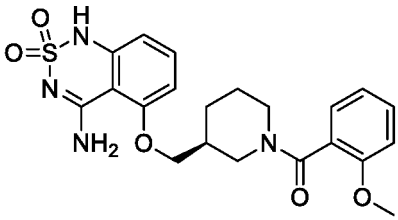


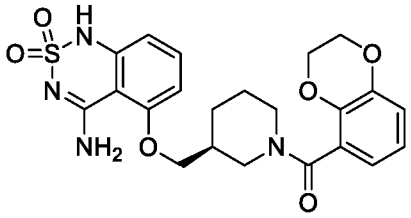
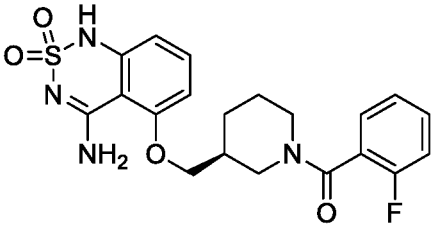
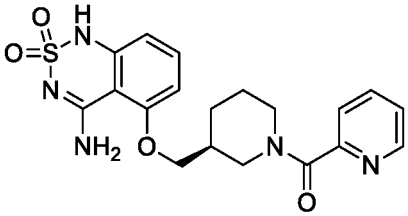
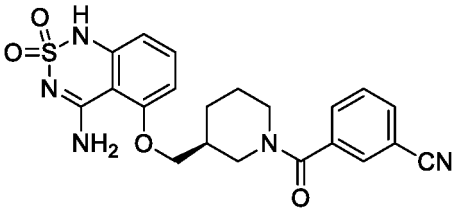
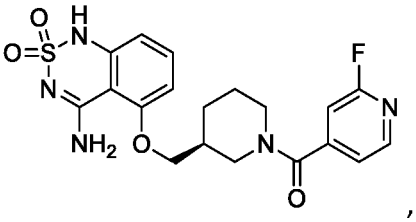
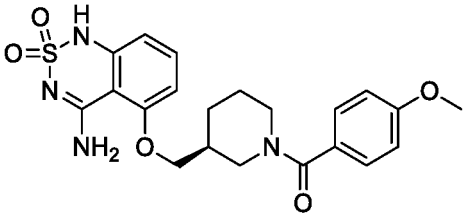
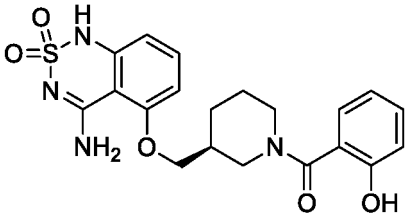
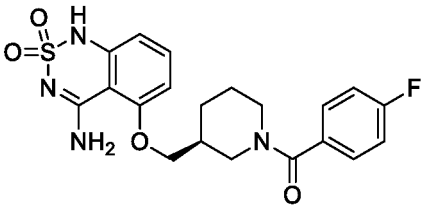
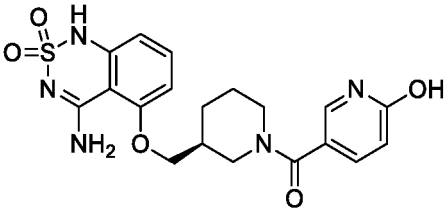
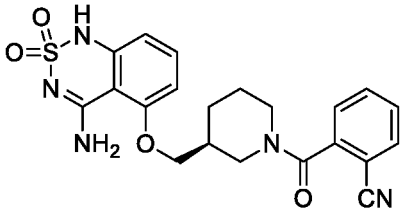
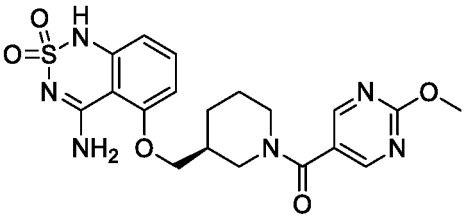
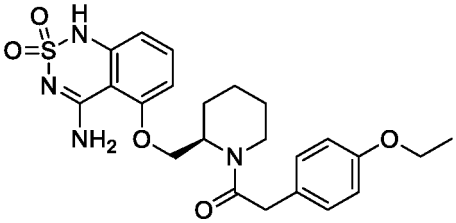
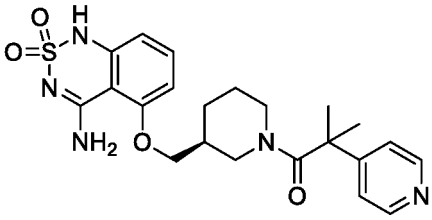
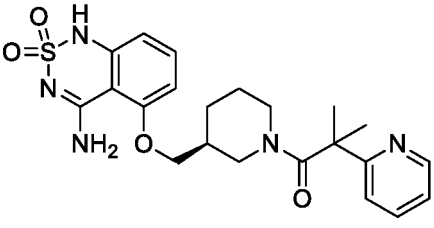


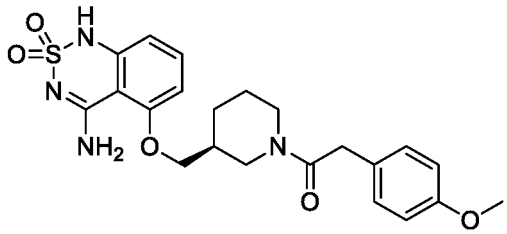
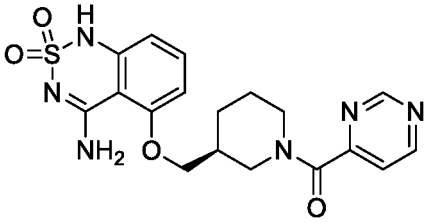
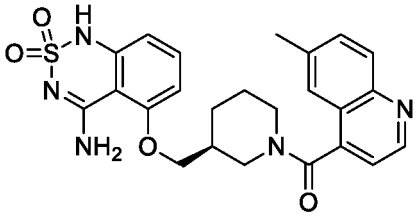
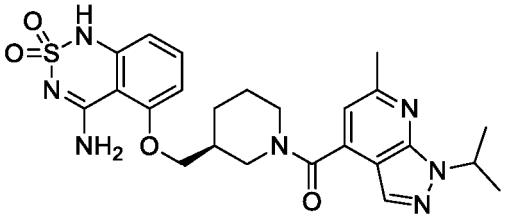
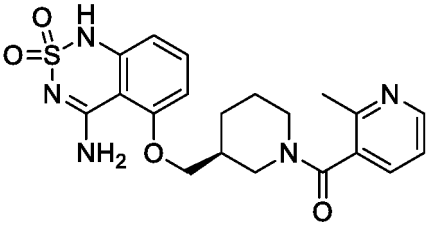
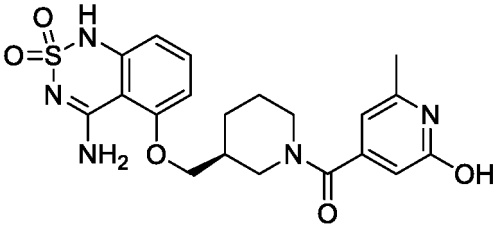
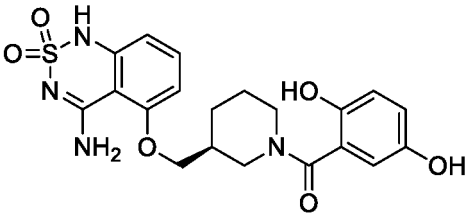
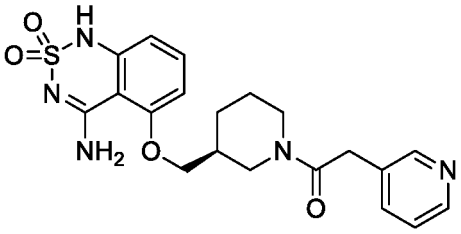
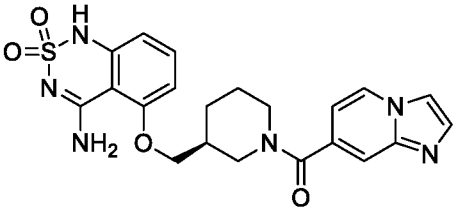
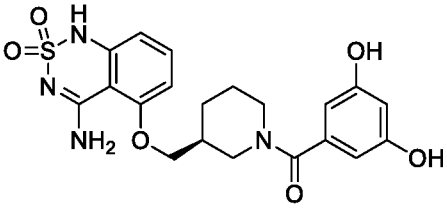
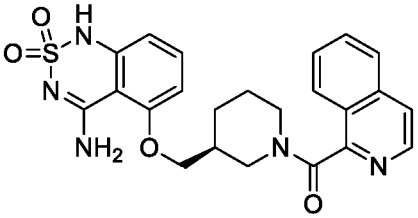
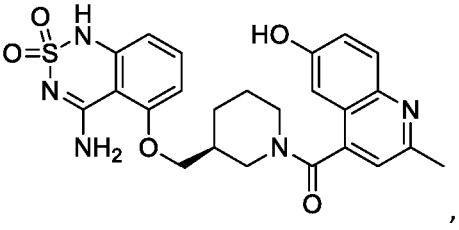
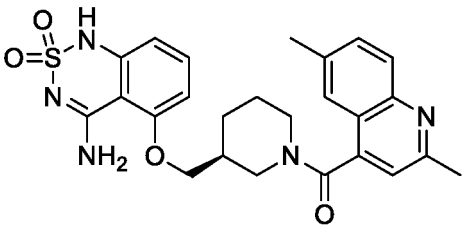
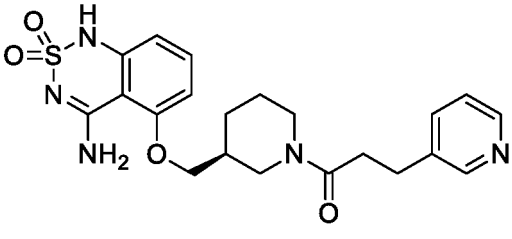


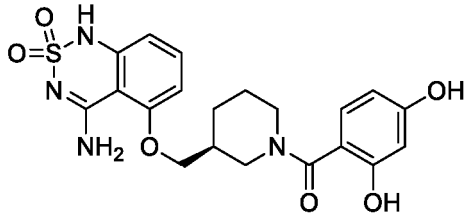
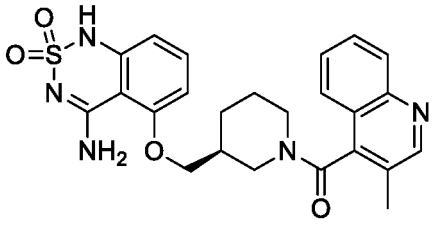
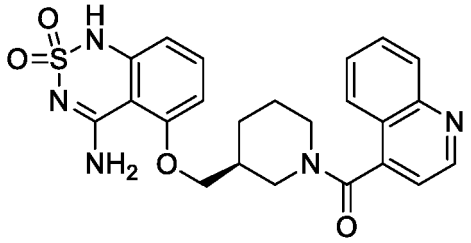
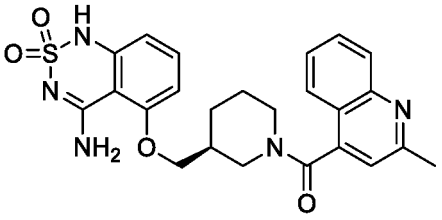
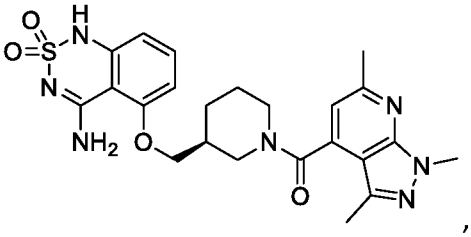
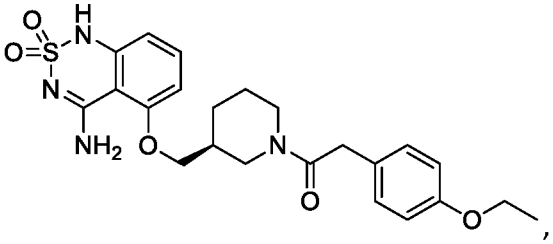
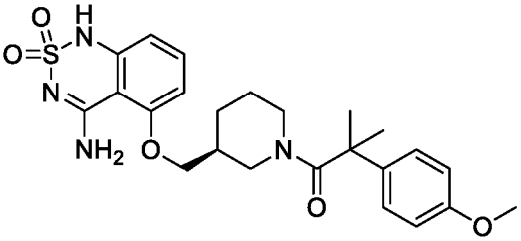
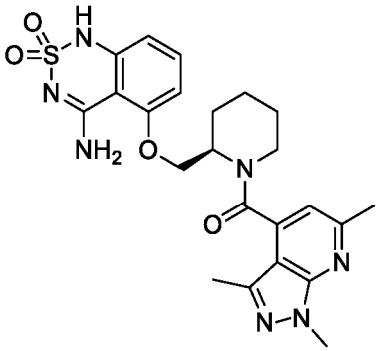
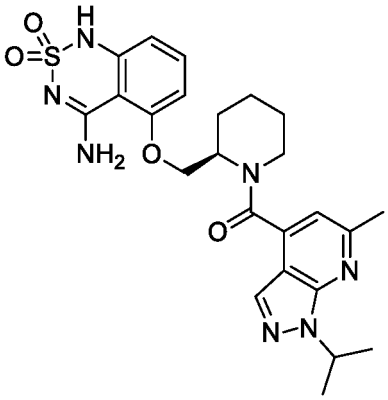
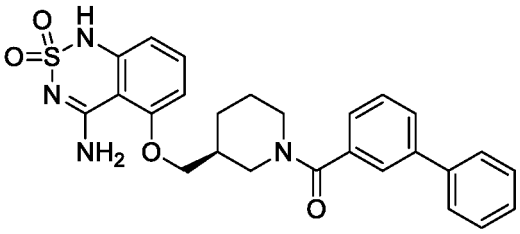


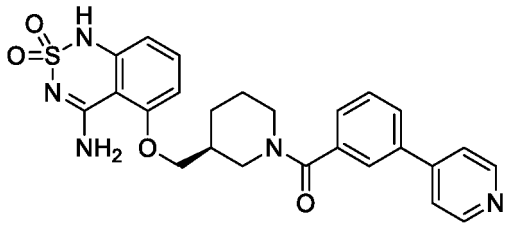
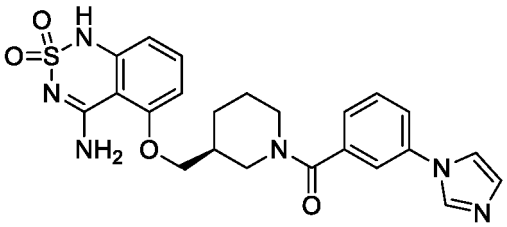
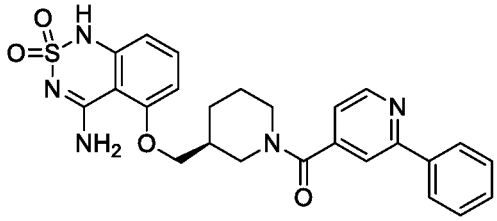
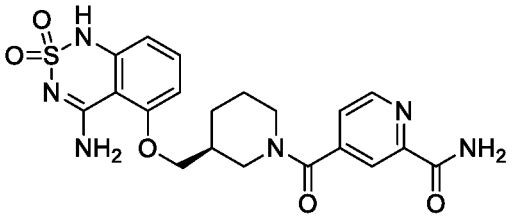
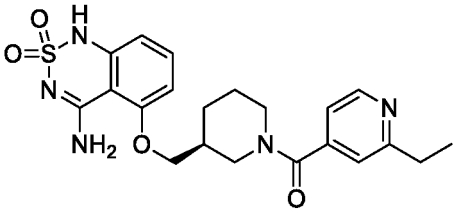
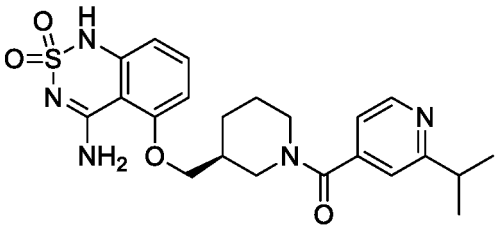
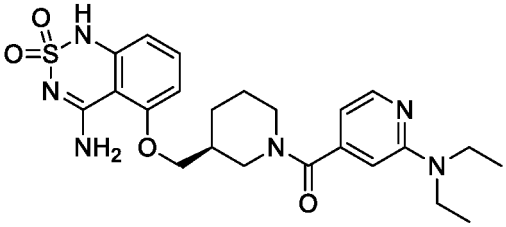
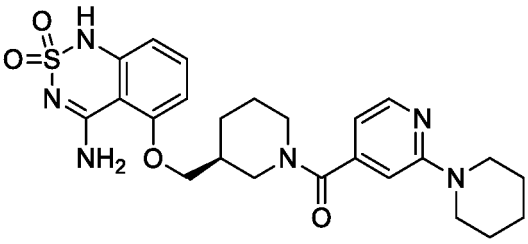
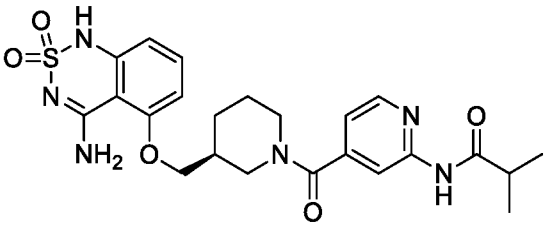
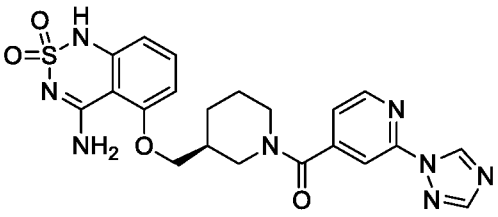




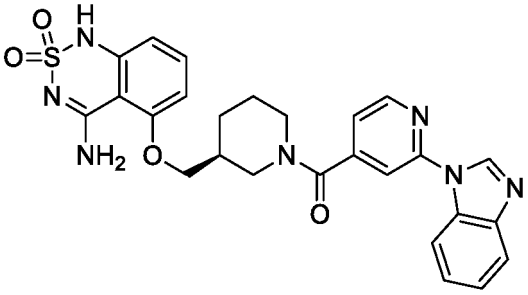

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

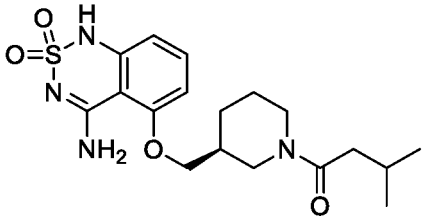

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y


.

y sales o solvatos del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 5 o 7 es



,

o una sal o solvato del mismo.

9. Una composición que se puede ingerir que comprende
un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y, opcionalmente
un excipiente que puede ingerirse de manera aceptable.

10. La composición que se puede ingerir de la reivindicación 9, que comprende además uno o más edulcorantes, en la que el edulcorante se selecciona entre el grupo que consiste en sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, manosa, lactosa, tagatosa, maltosa, jarabe de maíz (incluyendo jarabe de maíz con alto contenido en fructosa), D-triptófano, glicina, eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A, otros glucósidos basados en *Stevia* dulce, carrelamo, otros edulcorantes basados en guanidina, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa, alitame, mogrósido, neotame, aspartamo, otros derivados del aspartamo y combinaciones de los mismos.

11. La composición que se puede ingerir de la reivindicación 9, que es un producto alimenticio o una bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un suplemento dietético, medicación de venta libre o producto de higiene bucal, en la que el producto alimenticio o la bebida es para consumo humano o animal y se selecciona entre el grupo que consiste en la categoría de sopa; la categoría de alimentos procesados secos; la categoría de bebidas; la categoría de alimentos preparados; la categoría de alimentos enlatados o conservados; la categoría de alimentos procesados congelados; la categoría de alimentos procesados refrigerados; la categoría de aperitivos; la categoría de productos horneados; la categoría de confitería; la categoría de productos lácteos; la categoría de helados; la categoría de sustitutos de comida; la categoría de pasta y fideos; la categoría de salsas, aderezos y condimentos; la categoría de alimentos para bebés; la categoría de untables; coberturas dulces, merengues, o glaseados y combinaciones de los mismos.

12. Una formulación concentrada saborizante que comprende

i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
ii) un vehículo y
iii) opcionalmente al menos un adyuvante.

13. La formulación concentrada saborizante de la reivindicación 12, en la que el al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes y/o uno o más edulcorantes y/o uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteína, sales, un depresor del punto de congelación, agente de nucleación y combinaciones de los mismos.

14. La formulación concentrada saborizante de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, que está en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en líquido, sólido, semisólido, material espumoso, pasta, gel, crema, loción y combinaciones de los mismos y en la que el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 está en una concentración que es al menos 2 veces la concentración de una composición lista para su uso.