



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0607006-0 B1

(22) Data do Depósito: 06/02/2006

(45) Data de Concessão: 16/05/2017



(54) Título: COMPOSTOS QUE COMPREENDEM FUNÇÕES ORGÂNICAS DE HETERO ARILAS LIGADAS E SEUS USOS COMO NOVOS MODIFICADORES, FLAVORIZANTES E PROMOTORES DO SABOR UMAMI PARA COMPOSIÇÕES COMESTÍVEIS

(51) Int.Cl.: A23L 27/20; A23L 27/26; C07D 405/14; C07D 401/12

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2005 US 60/650,029

(73) Titular(es): SENOMYX, INC.

(72) Inventor(es): CATHERINE TACHDJIAN; MARKETA LEBL-RINNOVA; DAVID WALLACE

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para “COMPOSTOS QUE COMPREENDEM FUNÇÕES ORGÂNICAS DE HETERO ARILAS LIGADAS E SEUS USOS COMO NOVOS MODIFICADORES, FLAVORIZANTES E PROMOTORES DO SABOR UMAMI PARA COMPOSIÇÕES COMESTÍVEIS”.

Pedidos de Patente Relacionados

Este pedido de patente reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório Norte-Americano de número de série 60/650,029 depositado em 4 de Fevereiro de 2005, cuja divulgação total é aqui incorporada como referência, para todos os propósitos.

Campo da Invenção

A presente invenção se refere à descoberta de modificadores do gosto ou de sabores, tais como agentes flavorizantes ou promotores de sabor, mais particularmente, modificadores do sabor “*umami*”, agentes flavorizantes de sabor *umami* e promotores do sabor *umami*, para comidas, bebidas, e outras composições comestíveis.

Fundamentos da Invenção

Por séculos, várias composições e/ou compostos naturais e não naturais têm sido adicionados a comidas, bebidas, e/ou composições comestíveis para melhorar seus gostos. Embora seja sabido há muito tempo que existem apenas alguns poucos tipos básicos de “gosto” (doce, azedo, amargo, salgado, e “*umami*”), a fundamentação biológica e bioquímica da percepção do gosto era pobremente compreendida, e a maior parte dos agentes de melhoramento ou modificação do gosto foi descoberta simplesmente por processos de tentativa e erro.

Por exemplo, um dos cinco sabores básicos conhecidos é o sabor “*umami*” do glutamato monossódico (“GMS”), o qual é hoje comumente adicionado a muitas composições de comida e bebida para melhorar de forma desejável seu sabor “*umami*”. O GMS é conhecido como provocador de reações adversas em algumas pessoas, mas muito pouco progresso foi feito na identificação de substitutos artificiais para o GMS. É sabido que alguns poucos

materiais que ocorrem naturalmente podem aumentar ou acentuar a eficiência do GMS como um agente flavorizante de sabor *umami*, de modo que menos GMS seja preciso para uma dada aplicação flavorizante. Por exemplo, os compostos de nucleotídeo monofosfato de inosina (MFI) ou monofosfato de guanosina (MFG) são conhecidos por acarretar um efeito sinérgico e/ou multiplicador no sabor *umami* do GMS. Entretanto, MFI e MFG são difíceis e caros para o isolamento e a purificação a partir de fontes naturais, ou síntese, e portanto têm aplicação prática limitada para fins comerciais em composições de comida. Compostos menos custosos que poderiam prover e/ou substituir o sabor do próprio GMS, ou multiplicar a eficiência de qualquer GMS que estiver presente de modo a eliminar a necessidade da adição de aditivos de MFI ou MFG poderiam ser altamente valorosos, especialmente se os compostos pudessem ser utilizados em concentrações extremamente baixas, de modo a minimizar custos e quaisquer riscos possíveis à saúde.

Em anos recentes, um progresso considerável foi feito na biotecnologia em geral, e na melhor compreensão dos fenômenos biológicos e bioquímicos fundamentais da percepção do gosto. Por exemplo, proteínas receptoras de sabor envolvidas na percepção do gosto foram identificadas recentemente em mamíferos. Particularmente, acredita-se que duas famílias diferentes de receptores acoplados com proteínas G estão envolvidas na percepção do gosto, T2Rs e T1Rs, foram identificadas. (*Ver, por ex., Nelson, et al., Cell* (2001) 106(3):381-390; Adler, *et al., Cell* (2000) 100(6):693-702; Chandrashekar, *et al., Cell* (2000) 100:703-711; Matsunami, *et al., Nature* (2000) 404:601-604; Li, *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99:4962-4966; Montmayeur, *et al., Nature Neuroscience* (2001) 4(S):492-498: a Patente U.S. 6,462,148; e as publicações PCT WO 02/06254, WO 00/63166, WO 02/064631, e WO 03/001876, e o Pedido de Patente publicado U.S. 2003-0232407 A1). A divulgação total dos artigos, pedidos de patente, e patentes concedidas citadas imediatamente acima é aqui incorporada como referência, para todos os propósitos, incluindo suas divulgações das identidades e estruturas das proteínas mamárias de receptores de sabor T2Rs e T1Rs e métodos para expressar artificialmente estes receptores em linhagens celulares e utilizar as linhagens

celulares resultantes para detectar potenciais compostos agentes flavorizantes de sabor *umami*.

Enquanto a família T2R inclui uma família de mais de 25 genes que estão envolvidos na percepção do sabor amargo, os T1Rs incluem apenas três
5 membros, T1R1, T1R2 e T1R3 (*Ver Li, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2002) 99:4962-4966*). Foi recentemente divulgado em WO 02/064631 e/ou em WO 03/001876 que certos membros da TR1, quando co-expressos em linhagens celulares mamárias adequadas, se montam para formar receptores de sabor funcionais. Foi particularmente descoberto que a co-expressão do T1R1 e T1R3
10 em uma célula hospedeira adequada resulta em um receptor funcional de sabor *umami* T1R1/T1R3 que responde a estímulos de sabor *umami*, inclusive ao glutamato monossódico (*Ver Li, et al. (Id.)*). As referências citadas acima também divulgaram exames e/ou telas de alta transferência que medem a atividade de receptores T1R1/T1R3 ou T1R2/T1R3 por espectroscopia de fluorescência na
15 presença de componentes alvo.

Muito recentemente, certos pedidos de patente norte-americanos e internacionais foram depositados por alguns dos presentes Depositantes que divulgaram o uso de certos compostos de amida como condimentos *umami* e/ou doces, e/ou promotores sinérgicos do sabor “*umami*” do GMS, e/ou do gosto
20 doce de uma variedade de adoçantes naturais e artificiais. Ver, por exemplo, o Pedido de Patente Provisório Norte-Americano de No. de série 60/494,071 depositado em 6 de Agosto de 2003, o Pedido de Patente Provisório Norte-Americano de No. de série 60/552,064 depositado em 9 de Março de 2004, o Pedido de Patente de Utilidade de No. de série 10/913,303 depositado em 6 de
25 Agosto de 2004 e publicado como Publicação de Patente Norte-Americana de No. de série US-2005-0084506-A1 em 21 de Abril de 2005; e o Pedido de Patente PCT de No. de série PCT/US04/25419 depositado em 6 de Agosto de 2004 e publicado como Publicação PCT WO 2005/041684 em 12 de Maio de 2005, e a Publicação PCT WO 2005/015158 publicada em 17 de Fevereiro de
30 2005. A divulgação total dos pedidos de patente citados imediatamente acima é aqui incorporada como referência, para todos os propósitos, incluindo suas divulgações das identidades e estruturas de compostos de amida que podem

servir como potenciais agentes ou promotores flavorizantes de sabor “*umami*” ou doce. No entanto, há uma necessidade contínua por novos e melhorados compostos de promoção do gosto.

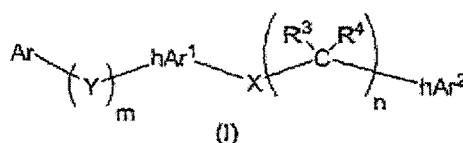
Empregamos os exames acima descritos e/ou métodos de detecção de alta transferência para distinguir, dentre um número muito grande de compostos iniciais, alguns poucos compostos “de frente” de ligação de hetero-arilas que modulam a atividade dos receptores T1R1/T1R3 do sabor *umami*, e então embarcamos em um longo, complexo e iterativo processo de investigação, avaliação e revisão, e de otimização estrutural química, de modo a chegar às várias invenções descritas abaixo.

Sumário da Invenção

A invenção tem muitos aspectos, dentre os quais todos se referem a certos compostos que não ocorrem naturalmente compreendendo funções orgânicas hetero-arilas ligadas que possuem a estrutura genérica mostrada abaixo na Fórmula (I), e a métodos para a síntese destes compostos, e ao uso destes compostos e de sais aceitáveis em termos comestíveis e/ou de composições destes com aqueles como agentes flavorizantes de sabor *umami* para composições comestíveis ou um ou mais de seus componentes precursores. Em diversas modalidades, a invenção se refere a métodos para modular o sabor *umami* de um produto comestível que compreendem:

- a) provimento de pelo menos um produto comestível, ou de um ou mais precursores destes;
- b) combinação do produto comestível ou de um ou mais precursores destes com pelo menos uma quantidade moduladora do sabor *umami* de pelo menos um composto de Fórmula (I), ou um sal aceitável em termos comestíveis deste, de modo a formar um produto comestível modificado;

caracterizado pelo composto de Fórmula (I) ter a seguinte fórmula:



na qual,

i) Ar é um radical arila ou hetero-arila tendo opcionalmente pelo menos um radical substituto ligado a ele;

ii) Y é O, S, S(O), SO₂, CR¹R², ou NR⁵;

iii) m é igual aos inteiros zero ou um;

5 iv) hAr¹ é um radical de anel de hetero-arila opcionalmente substituído;

v) X é O, S, S(O), SO₂, CR⁸R⁹, ou Ne;

vi) n é igual aos inteiros zero, um, dois, ou três;

vii) hAr² é um radical de anel de hetero-arila opcionalmente substituído.

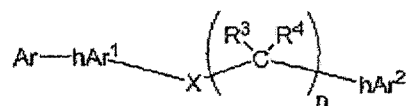
Em modalidades relacionadas de compostos de Fórmula (I), hAr² pode ser um radical arila opcionalmente substituído, tal como um radical fenil.

Modalidades adicionais das invenções relacionadas a compostos de Fórmula (I) provêm produtos ou composições comestíveis modificados que compreendem um ou mais dos compostos de Fórmula (I) ou diversos compostos de seus subgêneros ou espécies ou seus sais aceitáveis em termos comestíveis, ou produtos produzidos pelos processos descritos acima ou abaixo.

Por exemplo, em modalidades relacionadas adicionais, as invenções aqui divulgadas se referem a composições comestíveis de sabor modificado que compreendem:

a) pelo menos um produto comestível, ou um ou mais precursores deste, e

b) pelo menos uma quantidade moduladora do sabor *umami* de pelo menos um composto que tenha a seguinte fórmula:



25

na qual,

i) Ar é um radical arila ou hetero-arila que compreende um ou dois anéis aromáticos selecionados independentemente a partir de anéis de benzeno ou anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, sendo que cada anel aromático possui opcionalmente um, dois, ou três radicais substitutos R²⁰ ligados,

30

e cada radical R^{20} é selecionado independentemente dentre hidroxila, NH_2 , NO_2 , SH , SO_3H , $P(O)(OH)_2$, halogênios, ou radicais orgânicos C_1-C_4 ;

ii) hAr^1 é um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros opcionalmente substituído que possui de 1 a 4 hetero-átomos selecionados independentemente dentre CR^6 , N , NR^7 ;

iii) X é O , S , $S(O)$, SO_2 , CR^8R^9 , ou NR^{10} ;

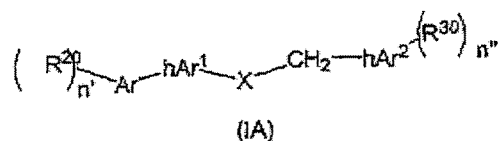
iv) n é igual aos inteiros zero, um, dois, ou três;

v) R^3 , R^4 , R^8 and R^9 são independentemente selecionados dentre hidrogênio e oxigênio;

vi) hAr^2 é um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros opcionalmente substituído que possui pelo menos um átomo de carbono de anel e pelo menos um átomo de nitrogênio de anel, e sendo que os membros restantes do anel de hetero-arila são selecionados independentemente dentre CR^{30} , N , NR^{31} , O , e S , e cada R^{30} é selecionado independentemente dentre hidrogênio, hidroxila, NH_2 , NO_2 , SH , SO_3H , $P(O)(OH)_2$, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

ou um sal aceitável em termos comestíveis destes.

Em algumas destas modalidades, as invenções se referem a subgêneros dos compostos de hetero-arila ligadas de Fórmula (I) e seus usos em métodos para modular o sabor de composições comestíveis. Por exemplo, um subgênero dos compostos de hetero-arila ligadas tem a estrutura mostrada na Fórmula (IA) abaixo:



na qual,

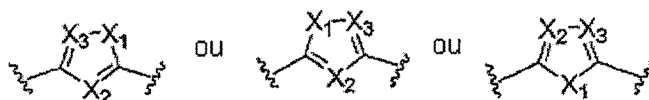
i) n' é igual aos inteiros zero, um, dois, ou três, e cada R^{20} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidroxila, SH , NH_2 , halogênios, e radicais orgânicos C_1-C_4 ;

ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{30} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidroxila, SH , NH_2 , halogênios, e radicais orgânicos C_1-C_4 ;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO₂, or CH₂;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil, ou benzopirrolil.

v) hAr¹ possui a seguinte estrutura:



na qual,

(1) X₁ é NH, O, ou S;

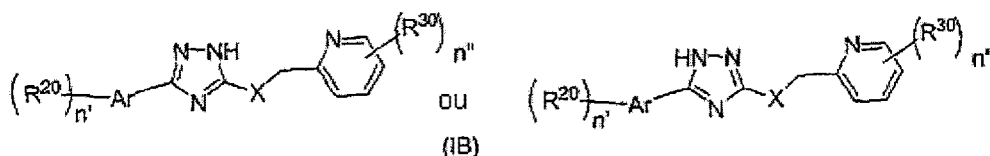
(2) X₂ é N ou CR⁶, sendo R⁶ um hidrogênio, halogênio, ou radical orgânico C1-C4;

10 (3) X₃ é N ou CR⁶, sendo R⁶ um hidrogênio, halogênio, ou radical orgânico C1-C4;

vi) hAr² é um anel de piridil, pirazinil, ou pirimidinil;

ou um sal aceitável em termos comestíveis destes;

15 Outro subgênero relacionado das hetero-arilas ligadas de Fórmula (I), útil como agente flavorizante de sabor *umami*, abrange os compostos de triazol que têm a estrutura mostrada na Fórmula (IB) abaixo;



na qual,

20 i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R²⁰ é selecionado independentemente dentre hidroxila, SH, NH₂, halogênios, e radicais C₁-C₄ selecionados dentre radicais alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, halo-alquila, CN, CO₂H, CHO, COR²¹, CO₂R²¹, NHR²¹, NR²¹R^{21'}, ou SR²¹, sendo R²¹ uma alquila;

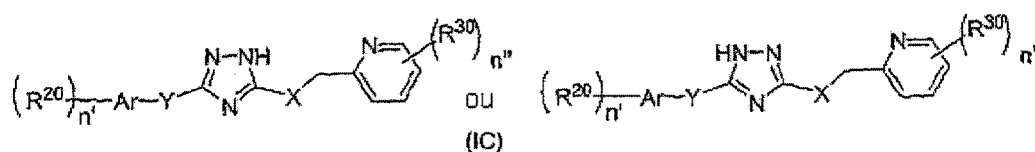
25 ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R³⁰ é selecionado independentemente dentre hidroxila, SH, NH₂, halogênios, e radicais C₁-C₄ selecionados dentre radicais alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, halo-alquila, CN, CO₂H, CHO, COR³², CO₂R³², NHR³², NR³²R^{32'}, ou SR³², sendo R²¹ uma alquila;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CH₂;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, ou pirrolil;

ou um sal aceitável em termos comestíveis destes.

- 5 Ainda outro subgênero relacionado das hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) são compostos de triazol que possuem a estrutura mostrada na Fórmula (IC) abaixo na qual ambos os grupos de ligação X e Y estão presentes;



na qual,

- 10 (i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R²⁰ é selecionado independentemente dentre hidroxila, SH, NH₂, halogênios, ou radicais C₁-C₄;

(ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R³⁰ é selecionado independentemente dentre OH, SH, NH₂, halogênios, e radicais C₁-C₄;

- (iii) X é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CR⁸R⁹, sendo R⁸ e R⁹ selecionados independentemente dentre hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH₂, halogênios, ou radicais C₁-C₄;
- 15

(iv) Y é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CR⁸R⁹, sendo R⁸ e R⁹ selecionados independentemente dentre hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH₂, halogênios, ou radicais C₁-C₄;

- 20 (v) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, ou pirrolil;

ou um sal aceitável em termos comestíveis destes.

- Ainda outro subgênero relacionado de hetero-alquilas de Fórmula (I) são compostos que têm anéis de hetero-arila hAr1 que são hetero-arilas de nitrogênio de seis membros como mostrado na Fórmula (ID);
- 25

na qual,

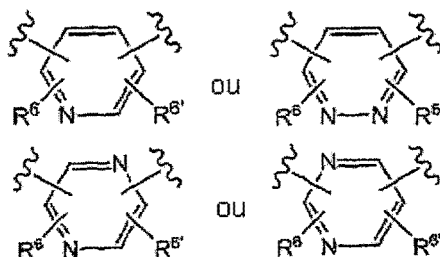
- i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R₂₀ é selecionado independentemente dentre hidroxila, SH, NH₂, halogênios, ou radicais C₁-C₄;

ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{30} é selecionado independentemente dentre OH, SH, NH_2 , halogênios, e radicais C_1-C_4 ;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO_2 , ou CH_2 ;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil, ou benzopirrolil;

v) hAr^1 tem a seguinte estrutura:



na qual R^6 e $R^{6'}$ são selecionados dentre hidrogênio, halogênios, ou radicais orgânicos C_1-C_4 ; e

vi) hAr^2 é um anel de piridil, pirazinil ou piriminidil;

Os compostos de hetero-arila ligadas das Fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), e (ID), e as espécies de compostos abrangidos por estas podem se ligar e/ou ativar as proteínas de receptor do sabor “*umami*” *in vitro*, em concentrações bastante surpreendentemente baixas de ordem micromolar ou menos. Acredita-se também que os compostos de hetero-arilas ligadas interagem da mesma maneira ou de maneira semelhante com receptores do sabor *umami* de animais ou humanos *in vivo*, como foi confirmado em testes reais do gosto humano com compostos selecionados de Fórmula (I) reportados abaixo.

Desta forma, muitos dos subgêneros e espécies dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) adicionalmente descritos abaixo podem, em concentrações surpreendentemente baixas, ser utilizados como agentes flavorizantes de sabor *umami*, ou promotores do sabor *umami* que substituem e/ou realçam sinergeticamente o sabor *umami* do GMS.

Limitações opcionais adicionais das características químicas e físicas dos compostos heterocíclicos de Fórmula (I) e de seus radicais e grupos substitutos serão descritas abaixo. Alguns dos compostos heterocíclicos com estruturas abrangidas pela Fórmula (I) foram sintetizados por métodos conhecidos no estado da técnica, para diversos propósitos, mas que saibam os

inventores não foi previamente reconhecido que tais compostos de hetero-arilas ligadas podem ser utilizados como agentes flavorizantes de sabor *umami*, ou como promotores do sabor *umami*. Além disso, muitos dos compostos heterocíclicos de Fórmula (I) aqui divulgados são compostos novos que não foram previamente sintetizados de forma alguma, e possuem a propriedade inesperada de serem agentes flavorizantes ou promotores do sabor *umami*.

A invenção também se refere a produtos comestíveis de sabor modificado, tais como comidas e bebidas, produzidos pelo contato dos compostos da invenção com produtos comestíveis ou precursores destes.

Em muitas modalidades, um ou mais dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) adicionalmente identificados, descritos, e/ou reivindicados aqui, ou um sal aceitável em termos comestíveis destes, podem ser utilizados em misturas ou em combinação com outros compostos de sabor *umami* conhecidos tais como o GMS, como promotores do sabor *umami* em alimentos comestíveis, e em composições de beberagens para consumo humano ou animal, ou precursores destes.

Em muitas modalidades, os compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) e seus diversos subgêneros são agonistas dos receptores T1R1/T1R3 e desta forma acredita-se que sejam capazes de induzir ou acentuar a percepção do sabor *umami* em humanos. Muitos dos compostos heterocíclicos de Fórmula (I) e seus diversos subgêneros de compostos heterocíclicos, quando utilizados em conjunto com o GMS ou sozinhos, aumentam ou modulam uma reação *in vitro*, e a percepção do sabor *umami* em humanos em concentrações surpreendentemente baixas.

Em algumas modalidades, a invenção se refere a novos compostos, agentes flavorizantes, promotores de sabor, compostos modificadores de sabor, e/ou composições que contenham os compostos de Fórmula (I), ou um sal aceitável em termos comestíveis destes.

A discussão precedente meramente resume certos aspectos das invenções e não pretende, nem deve ser interpretada como sendo limitativa da invenção de forma alguma.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção poderá ser mais bem compreendida por referência à seguinte descrição detalhada de várias modalidades da invenção e aos Exemplos incluídos ali e aos desenhos químicos e Tabelas e suas descrições anteriores ou posteriores. Antes dos presentes compostos, composições, e/ou métodos serem divulgados e descritos, deve ser entendido que, a não ser quando indicado especificamente de outra forma pelas reivindicações, a invenção não se limita a métodos específicos de preparação de alimentos ou comida, a formulações ou portadores comestíveis específicos, ou a modos particulares de formular os compostos da invenção como produtos ou composições comestíveis feitas para administração oral porque, como alguém com habilidade ordinária nas artes relevantes sabe muito bem, tais elementos podem, evidentemente, variar. Também deve ser entendido que a terminologia aqui utilizada tem o propósito de descrever modalidades particulares apenas e não é limitativa.

Definições

Um “excipiente ou portador aceitável em termos comestíveis” é um meio e/ou uma composição sólida ou líquida que é utilizada para preparar uma forma desejada de dosagem dispersa do composto inventivo, de modo a administrar o composto inventivo em uma forma dispersa/diluída, para que a eficiência biológica do composto inventivo seja maximizada. Os portadores aceitáveis em termos comestíveis incluem muitos ingredientes de alimentos comuns, tais como água com pH neutro, ácido ou básico; sucos de frutas ou vegetais; vinagre; temperos; cerveja; vinho; emulsões de água/gordura tais como leite ou leite condensado; óleos, manteigas e margarinas comestíveis; ácidos graxos e seus ésteres de alquila; oligômeros de propilenoglicol de baixo peso molecular; ésteres de gliceril de ácidos graxos; e dispersões ou emulsões de tais substâncias hidrofóbicas em meios aquosos, tais como o cloreto de sódio, farinha de trigo, solventes tais como o etanol, diluentes sólidos comestíveis tais como pós ou farinhas vegetais, ou outros veículos líquidos; auxiliares de dispersão ou dispersão; agentes ativos de superfície; agentes isotônicos; agentes pastosos ou emulsificadores; conservantes; ligantes sólidos; lubrificantes e similares.

Um “sabor” aqui se refere à percepção do gosto e/ou cheiro em um sujeito, o que inclui o doce, o azedo, o salgado, o amargo, o *umami*, e outros.

Um “agente flavorizante” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que induz um sabor ou gosto em um animal ou humano.

Um “modificador de sabor” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que modula, inclusive acentua ou potencializa, e induz os sabores e/ou cheiros de agentes flavorizantes naturais ou sintéticos em um animal ou humano.

Um “promotor de sabor” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que acentue e/ou multiplique os sabores ou cheiros de agentes flavorizantes naturais ou sintéticos, ou a uma composição comestível que compreenda o promotor de sabor.

“Sabor *umami*” aqui se refere ao sabor “*umami*” tipicamente induzido pelo glutamato monossódico em um animal ou ser humano.

“Agente flavorizante de sabor *umami*”, “composto de sabor *umami*” ou “composto ativador de receptor do sabor *umami*” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que provoque um sabor *umami* detectável em um indivíduo, por exemplo, GMS (glutamato monossódico) ou a um composto que ative um receptor de T1R1/T1R3 *in vitro*. O indivíduo pode ser um animal ou ser humano.

Um “modificador do sabor *umami*” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que modula, inclusive promove ou potencializa, induz, e bloqueia o sabor *umami* de agentes flavorizantes do sabor *umami* naturais ou sintéticos, por ex., o glutamato monossódico em um animal ou ser humano.

Um “promotor do sabor *umami*” aqui se refere a um composto ou sal biologicamente aceitável deste que acentua ou potencializa o sabor *umami* de agentes flavorizantes de sabor *umami* naturais ou sintéticos, por ex., GMS (glutamato monossódico), em um animal ou ser humano.

Um “composto ativador de receptor do sabor *umami*” aqui se refere a um composto que ative um receptor do sabor *umami*, tal como um receptor T1R1/T1R3.

Um “composto modulador de receptor do sabor *umami*” aqui se refere a um composto que modula (ativa, acentua ou bloqueia) um receptor do sabor *umami*.

Um “composto promotor do sabor *umami*” aqui se refere a um composto que acentua ou potencializa o efeito de um composto ativador de receptor do sabor *umami* natural ou sintético, por exemplo, GMS (glutamato monossódico).

Uma “quantidade moduladora do sabor *umami*” aqui se refere a uma quantidade de um composto de Fórmula (I) que altere (aumente ou diminua) o sabor *umami* de um produto ou composição comestível ou medicinal, ou de um precursor destes, suficientemente para ser percebido por um indivíduo humano. Em muitas modalidades da invenção, pelo menos aproximadamente 0,001 ppm do composto heterocíclico seria preciso estar presente para que a maior parte dos indivíduos humanos percebam uma modulação do sabor *umami* de uma composição comestível que compreenda o composto heterocíclico. Uma ampla faixa de concentração que poderia ser tipicamente empregada para prover um grau economicamente desejável de modulação do sabor *umami* pode ser de aproximadamente 0,001 ppm até 100 ppm, uma faixa estreita de aproximadamente 0,1 ppm até 10 ppm. Faixas alternativas de quantidades moduladoras do sabor *umami* podem ser de aproximadamente 0,01 ppm até aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm até aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm até aproximadamente 5 ppm, ou de aproximadamente 0,1 ppm até aproximadamente 3 ppm.

Uma “quantidade promotora do sabor *umami*” aqui se refere a uma quantidade de um composto que seja suficiente para aumentar o sabor de agentes flavorizantes naturais ou sintéticos, por ex., GMS (glutamato monossódico), em um produto ou composição comestível ou medicinal, como percebido por um animal ou humano. Uma ampla faixa de quantidade promotora do sabor humano pode ser de aproximadamente 0,001 ppm até 100 ppm, ou uma faixa estreita de

aproximadamente 0,1 ppm até aproximadamente 10 ppm. Faixas alternativas de quantidades promotoras do sabor *umami* podem ser de aproximadamente 0,01 ppm até aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm até aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm até aproximadamente 5 ppm, ou de aproximadamente 0,1 ppm até aproximadamente 3 ppm.

Uma “quantidade moduladora de receptores do sabor *umami*” aqui se refere a uma quantidade de um composto que seja suficiente para modular (ativar, acentuar ou bloquear) uma proteína de receptor do sabor *umami*. Em muitas modalidades da invenção, uma quantidade moduladora de receptor do sabor *umami* é de pelo menos aproximadamente 1 pM, ou de pelo menos aproximadamente 1 nM, ou de pelo menos aproximadamente 10 nM, ou de pelo menos aproximadamente 100 nM (ou seja, de aproximadamente 0,1 μ M). Uma “quantidade moduladora ou ativadora de receptores T1R1/T1R3” é uma quantidade de um composto que seja suficiente para modular ou ativar um receptor T1R1/T1R3. Estas quantidades são preferivelmente as mesmas das moduladoras de receptor do sabor *umami*.

Um “receptor do sabor *umami*” é um receptor de sabor que possa ser modulado por um composto de sabor *umami*. Preferivelmente, o receptor do sabor *umami* é um receptor acoplado à proteína G, e ainda mais preferivelmente o receptor do sabor *umami* é um receptor T1R1/T1R3.

Os compostos da invenção modulam receptores do sabor *umami* e preferivelmente são agonistas dos receptores T1R1/T1R3. Um agonista destes receptores acarreta o efeito de ativar uma avalanche de sinalização de proteína G. Em muitos casos, este efeito agonista do composto sobre o receptor também produz uma percepção do sabor *umami* em um teste de sabor. É desejável, portanto, que tais compostos inventivos sirvam como substitutos ou auxiliares do GMS, o qual não é bem tolerado por algumas pessoas em, por exemplo, produtos comestíveis.

Além disso, o efeito agonista também é responsável pelo efeito sinérgico do sabor *umami*, que ocorre quando um composto da invenção é combinado com outro agente flavorizante de sabor *umami* tal como o GMS. Os nucleotídeos, MFI ou MFG, são convencionalmente adicionados ao GMS, para

intensificar o sabor *umami* do GMS, de modo que uma quantidade relativamente menor de GMS seja precisa para prover o mesmo sabor *umami* em comparação com o GMS sozinho.

Um “efeito sinérgico” se refere ao sabor *umami* acentuado de uma combinação de compostos de sabor *umami* ou de compostos ativadores de receptor do sabor *umami*, em comparação com a totalidade dos efeitos no gosto ou sabor associados a cada composto isoladamente. No caso de compostos promotores do sabor *umami*, um efeito sinérgico na eficiência do GMS pode ser indicada para um composto de Fórmula (I) que tenha uma razão EC50 (aqui definida abaixo) de 2,0 ou mais, ou preferivelmente de 5,0 ou mais, ou de 10,0 ou mais, ou de 15,0 ou mais.

Quando os compostos aqui descritos incluem um ou mais centros estéreoogênicos, a estequiometria de tais centros estéreoogênicos pode estar independentemente na configuração R ou S, ou em uma mistura das duas. Os centros estéreoogênicos podem ainda ser designados por R ou S ou R,S ou d,D, l,L ou d,l, D,L. Correspondentemente, os compostos da invenção, se puderem estar presentes em forma opticamente ativa, podem se encontrar na forma de uma mistura racêmica de enantiômeros, ou na forma de cada um dos enantiômeros separados em forma substancialmente isolada e purificada, ou como uma mistura que compreenda quaisquer proporções relativas dos enantiômeros. Quando indicado nas reivindicações aqui, se um único enantiômero dos compostos heterocíclicos potencialmente opticamente ativos desejados for desejado, por razões de saúde ou eficácia, preferivelmente estará presente em um excesso enantiomérico de pelo menos aproximadamente 80%, ou de pelo menos aproximadamente 90%, ou de pelo menos aproximadamente 95%, ou de pelo menos aproximadamente 99%, ou de pelo menos aproximadamente 99,5%.

Como aqui utilizado, “resíduo de hidrocarboneto” se refere a um subgrupo ou radical químico dentro de um composto químico maior que contenha apenas átomos de carbono e hidrogênio. O resíduo de hidrocarboneto pode ser alifático ou aromático, de cadeia reta, cíclica, ramificada, saturado ou insaturado. Em muitas modalidades, os resíduos de hidrocarboneto são de amplitude dimensional e peso molecular limitados, e podem compreender de 1 a

18 átomos de carbono, de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono.

O resíduo de hidrocarboneto, quando descrito como “substituído”,
5 contém ou é substituído por um ou mais hetero-átomos selecionados independentemente tais como O, S, N, P, ou halogênios (flúor, bromo, cloro e iodo), ou por um ou mais grupos substitutos que contêm hetero-átomos (OH, NH₂, NO₂, SO₃H, e similares) sobre e acima dos átomos de carbono e hidrogênio do resíduo substituto. Resíduos de hidrocarboneto substituídos podem também
10 conter grupos carbonila, grupos amina, grupos hidroxila e similares, ou conter hetero-átomos inseridos dentro da “estrutura” do resíduo de hidrocarboneto.

Como aqui utilizado, grupo ou resíduo “inorgânico” se refere a substitutos de radicais neutros, catiônicos, ou aniônicos nas moléculas orgânicas aqui divulgadas ou reivindicadas que tenham de 1 até 16 átomos que não incluem
15 o carbono, mas contêm outros hetero-átomos da tabela periódica que preferivelmente incluem um ou mais átomos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, O, N, S, um ou mais halogênios, metais alcalinos ou íons de metais alcalinos terrosos. Exemplos de radicais inorgânicos incluem, mas não se limitam a H, Na⁺, Ca⁺⁺ e K⁺⁺, halogênios que incluem flúor,
20 cloro, bromo e iodo, OH, SH, SO₃H, SO₃⁻, PO₃H, PO₃⁻, NO, NO₂ ou NH₂, e similares.

Como aqui utilizados, os termos “alquila”, “alceno” e “alcino” incluem substitutos de cadeia reta e ramificada e cíclicos monovalentes que são respectivamente saturados, insaturados com pelo menos uma ligação dupla, e
25 insaturados com pelo menos uma ligação tripla.

“Alquila” se refere a um grupo de hidrocarboneto que possa ser conceitualmente formado a partir de um alcano pela remoção de hidrogênio da estrutura de um composto não cíclico de hidrocarboneto que tenha cadeias de carbono retas ou ramificadas, e pela substituição do átomo de hidrogênio por
30 outro átomo ou por um grupo substituto orgânico ou inorgânico. Em algumas modalidades da invenção, os grupos alquila são “alquilas de C₁ a C₆” tais como metil, etil, propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, amil, tert-amil,

hexil e similares. Muitas modalidades da invenção compreendem grupos “alquila de C_1 a C_4 ” (alternativamente chamados de grupos de “baixas alquilas”) que incluem os grupos metil, etil, propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil e t-butil. Alguns dos grupos alquila preferidos da invenção possuem três ou mais átomos de carbono, preferivelmente de 3 até 16 átomos de carbono, de 4 até 14 átomos de carbono, ou de 6 até 12 átomos de carbono.

A expressão “alceno” é estruturalmente análoga a um grupo ou resíduos de alquilas que compreendem pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. Em algumas modalidades, os grupos alceno são “alcenos de C_2 a C_7 ” que são exemplificados por vinil, alil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 6-heptenil, assim como dienos e trienos de cadeias retas e ramificadas. Em outras modalidades, os alcenos se limitam a 2 até 4 átomos de carbono.

A expressão “alcino” é análoga a um grupo ou resíduos de alquilas que compreendem pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. Os grupos alcinos preferidos são os “alcinos de C_2 a C_7 ” tais como etinil, propinil, 2-butenil, 2-pentinil, 3-pentinil, 2-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 2-heptinil, 3-heptinil, 4-heptinil, 5-heptinil, assim como di- e tri-enos de cadeias retas e ramificadas inclusive ene-enos.

As expressões “alquila substituída”, alceno substituído” e “alcino substituído” denotam que os grupos ou radicais alquila, alceno e alcino como aqui descritos, nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram conceitualmente substituídos por um ou mais, e preferivelmente um ou dois grupos ou radicais substitutos orgânicos ou inorgânicos selecionados independentemente, os quais podem incluir halogênios, hidroxila, amina, SH, um alcoxi de C_2 a C_7 , ou alcoxi-alquila, oxo, ciclo alquila de C_3 a C_7 , naftila, amina, amina (monosubstituída), amina (disubstituída), guanidino, heterociclo, heterociclo substituído, imidazolil, indolil, pirrolidinil, acil de C_1 a C_7 , aciloxi de C_1 a C_7 , nitro, carboxi, carbamoil, carboxamida, N-(C_1 to C_6 alkil)carboxamida, N,N-di(C_1 to C_6 alkil)carboxamida, ciano, metilsulfonilmina, tiol, C_1 to C_4 alquiltio ou grupos alquilsulfonil de C_1 a C_4 . Os grupos alquila substituída

podem ser substituídos uma ou mais vezes, e preferivelmente de uma a duas vezes, pelos mesmos ou por substitutos diferentes. Em diversas modalidades da invenção, um grupo preferido de grupos substitutos para uma quantidade substancial de alquilas incluem os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em muitas modalidades da invenção que compreendem as listas acima de grupos substitutos, um grupo ainda mais preferido de grupos substitutos inclui os grupos hidroxila, SEt , SCH_3 , metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, trifluorometoxi.

Exemplos dos grupos alquila substituída acima incluem 2-oxo-prop-1-il, 3-oxo-but-1-il, cianometil, nitrometil, clorometil, trifluorometil, hidroximetil, tetrahidropiraniioximetil, tritiloximetil, propioniloximetil, aminometil, carboximetil, aliloxicarbonilmetil, aliloxicarbonilaminometil, metoximetil, etoximetil, t-butoximetil, acetoximetil, clorometil, trifluorometil, 6-hidroxi-hexil; 2,4-dicloro(n-butil); 2-aminopropil, 1-cloroetil, 2-cloroetil, 1-bromoetil, 2-cloroetil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 1-iodoetil, 2-iodoetil, 1-cloropropil, 2-cloropropil, 3-cloropropil, 1-bromopropil, 2-bromopropil, 3-bromopropil, 1-fluoropropil, 2-fluoropropil, 3-fluoropropil, 2-aminoetil, 1-aminoetil, N-benzoil-2-aminoetil, N-acetil-2-aminoetil, N-benzoil-1-aminoetil, N-acetil-1-aminoetil, e similares.

Exemplos de grupos alceno substituídos acima incluem estirenil, 3-cloro-propeno-1-il, 3-cloro-buteno-1-il, 3-metoxi-propeno-2-il, 3-fenil-buteno-2-il, 1-ciano-buteno-3-il, e similares.

Exemplos de grupos alcino substituídos acima incluem fenilacetileno-1-il, 1-fenil-2-propin-1-il, e similares. (pg 16)

Haloalquilas são grupos ou resíduos de alquilas substituídas nos quais um ou mais hidrogênios do grupo alquila correspondente foram substituídos por um átomo halogênio (flúor, cloro, bromo, e iodo). As haloalquilas preferidas podem ter de um a quatro carbonos. Exemplos de grupos haloalquila preferidos incluem os grupos trifluorometil e pentafluoroetil.

Os grupos halo-alcoxi são grupos ou resíduos de alcoxi nos quais um ou mais átomos de hidrogênio do grupo R do grupo alcoxi são halogênios

(flúor, cloro, bromo, e iodo). Os grupos halo-alcoxi preferidos podem ter de um a quatro carbonos. Exemplos de grupos halo-alcoxi preferidos incluem os grupos trifluorometoxi e pentafluoroetoxi.

O termo “oxo” denota um átomo de carbono ligado a dois átomos de carbono adicionais substituídos com um átomo de oxigênio duplamente ligado ao átomo de carbono, desse modo formando um radical ou resíduo cetona.

“Alcóxi” ou “alcoxila” se referem a um radical ou grupo $-OR$, no qual R é um radical alquila. Em algumas modalidades, os grupos alcóxi podem ser de C_1 a C_8 , e em outras modalidades podem ser grupos alcóxi de C_1 a C_4 nos quais R é uma alquila baixa, tais como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, e grupos de alcóxi similares. O termo “alcóxi substituído” significa que o grupo R é um grupo ou resíduo de alquila substituído. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem os grupos trifluorometoxi, hidroximetil, hidroxipropil, e alcóxi-alquila tais como metoxi-metil, metoxi-etil, poli-oxo-etileno e poli-oxo-propileno, e grupos similares.

“Alcóxi-alquila” se refere a um grupo ou radical $-R-O-R'$, no qual R e R' são grupos alquila. Em algumas modalidades, os grupos alcóxi-alquila podem ser de C_1 a C_8 , e em outras modalidades podem ser de C_1 a C_4 . Em muitas modalidades, tanto R como R' são alquilas baixas, tais como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi e grupos alquila similares. Exemplos de grupos alcóxi-alkilas incluem metoxi-metil, etoxi-metil, metoxi-propil, metoxibutil e grupos similares.

“Aciloxi” se refere a um grupo de ésteres RCO_2- onde R é um grupo ou radical alquila, ciclo-alquila, arila, hetero-arila, alquila substituída, ciclo-alquila substituída, arila substituída, ou hetero-arila, sendo que o radical R compreende de um a sete ou de um a quatro átomos de carbono. Em muitas modalidades, R é um radical alquila, e tais radicais aciloxi são exemplificados por formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi e similares. Em outras modalidades os grupos R são alquilas de C_1 a C_4 .

Como utilizada aqui, “acila” abrange as definições de alquila, alceno, alcino e as hetero-formas relacionadas que são acopladas a um resíduo

orgânico adicional através de um grupo de carbonilas para formar um grupo ou radical cetona. Grupos acila preferidos são “acilas de C₁ a C₇” tais como formil, acetil, propionil, butiril, pentanoil, pivaloil, haxanoil, heptanoil, benzoil, e similares. Grupos de acila mais preferidos são acetil e benzoil.

5 A expressão “acila substituída” denota um grupo acila no qual o grupo R é substituído com um ou mais, preferivelmente um ou dois, halogênios, hidroxilas, oxos, alquilas, ciclo-alquilas, naftilas, aminas, aminas (monosubstituídas), aminas (disubstituídas), guanidinas, anéis hetero-cíclicos, anéis hetero-cíclicos substituídos, imidazolil, indolil, pirrolidinil, alcoxi de C₁ a
10 C₇, alcoxi-alquila, acila de C₁ a C₇, aciloxi de C₁ a C₇, nitro, éster de alquila de C₁ a C₆, carboxi, alcoxi-carbonila, carbamoila, carboxamida, N, N-di(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, ciano, metil-sulfonil-amina, tiol, alquitiol de C₁ a C₄ ou alqui-sulfonil de C₁ a C₄. Os grupos acila substituídos podem ser substituídos uma ou mais vezes, com os mesmos substitutos ou com substitutos diferentes.

15 Exemplos de grupos acila substituída incluem 4-fenilbutiroil, 3-fenilbutiroil, 3 fenilpropanoil, 2-ciclohexanilacetil, ciclohexanocarbonil, 2-furanoil e 3-dimetilaminobenzoil.

Resíduos ou grupos ciclo-alquila são estruturalmente relacionados a compostos de hidrocarbonetos monocíclicos ou bicíclicos nos quais um ou mais
20 átomos de hidrogênio foram substituídos por um grupo substituto orgânico ou inorgânico. As ciclo-alquilas das presentes invenções compreendem pelo menos de 3 até 12, ou mais preferivelmente de 3 a 8 átomos de carbono de anel, ou mais preferivelmente de 4 a 6 átomos de carbono de anel. Exemplos de tais resíduos de ciclo-alquilas incluem grupos de anéis de ciclo-propil, ciclo-butil, ciclo-pentil,
25 ciclo-hexil, ciclo-heptil, ciclo-octil ou ciclo-alcanos bicíclicos ou policíclicos fundidos saturados tais como grupos decanil, grupos norbonil policíclicos ou não reativos, e similares.

Os grupos ciclo-alquila preferidos incluem “cicloalquila de C₃ a C₇” tais como anéis de ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, ou cicloheptil. De
30 maneira semelhante, o termo “cicloalquila de C₅ a C₇” inclui anéis de ciclopentil, ciclohexil e cicloheptil.

“Ciclo-alquila substituída” denota anéis de ciclo-alquila como definidos acima, substituídos por 1 até 4, preferivelmente um ou dois substitutos independentemente selecionados dentre halogênio, hidroxila, alquiltio de C₁ a C₄, alquilsulfóxido de C₁ a C₄, alquilsulfonil de C₁ a C₄, alquiltio substituído de C₁ a C₄, alquilsulfóxido substituído de C₁ a C₄, alquilsulfonil substituída de C₁ a C₄, alquila de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi-alquila de C₁ a C₇, oxo, amina(monosubstituída), amina(disubstituída), trifluorometil, carboxi, alcóxicarbonila, fenil, fenil substituído, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonil, amina, ou amina substituída. Em muitas modalidades de grupos ciclo-alquila substituídos, o grupo ciclo-alquila substituído terá 1, 2, 3, ou 4 grupos substitutos independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

O termo “cicloalquilenos” significa uma cicloalquila, como definida acima, na qual o radical cicloalquila está ligado em duas posições que unem dois grupos adicionais separados. De maneira semelhante, a expressão “cicloalquilenos substituídos” significa um cicloalquilenos no qual o radical cicloalquila está ligado em duas posições que unem dois grupos adicionais separados e ainda comportam ao menos um substituto adicional.

O termo “cicloalcenos” indica preferivelmente um anel de 1, 2, ou 3-ciclopentenil, um anel de 1, 2, 3, ou 4-ciclohexenil ou um anel de 1, 2, 3, 4, ou 5-cicloheptenil, enquanto que o termo “cicloalcenos substituídos” denota os anéis de cicloalcenos substituídos acima com um substituto, preferivelmente por uma alquila de C₁ a C₆, halogênio, hidroxila, alcóxi de C₁ a C₇, alcóxi-alquila, trifluorometil, carboxi, alcóxicarbonil, oxo, amina (monosubstituída), amina (disubstituída), fenil, fenil substituído, amina, ou amina protegida.

O termo “cicloalquenilenos” é um anel de cicloalcenos, como definido acima, no qual o radical cicloalcenos está ligado em duas posições que unem dois grupos adicionais separados. De maneira semelhante, o termo “cicloalquenilenos substituídos” significa um cicloalquenilenos substituída ainda preferivelmente pelos grupos halogênio, hidroxila, alquiltio de C₁ a C₄, alquilsulfóxido de C₁ a C₄, alquilsulfonil de C₁ a C₄, alquiltio substituído de C₁ a

C₄, alquilsulfóxido substituído de C₁ a C₄, alquilsulfonil substituído de C₁ a C₄, alquila de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi-alquila de C₁ a C₇, oxo, amina (monosubstituída), amina (disubstituída), trifluorometil, carboxi, alcóxicarbonil, fenil, fenil substituído, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonil, amina ou amina substituída.

O termo “heterociclo” ou “anel heterocíclico” denota opcionalmente anéis substituídos de 3 a 8 membros contendo um ou mais átomos de carbono conectados em um anel que também compreende de 1 a 5 heteroátomos, tais como oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio inseridos no anel.

Estes anéis heterocíclicos podem ser saturados, insaturados ou parcialmente insaturados, mas são preferivelmente saturados. Um “anel hetero-cíclico amino-substituído” significa que qualquer um dos anéis heterocíclicos acima descritos é substituído com pelo menos um grupo amina. Anéis heterocíclicos insaturados preferidos incluem anéis de furanil, tiofuranil, pirrolil, piridil, pirimidil, pirazinil, benzoxazol, benzotiazol, quinolinil, e similares. Anéis heterocíclicos saturados preferidos incluem anéis de piperidil, aziridinil, piperidinil, piperazinil, tetrahydrofurano, pirrolil, e tetrahidrotiofenil.

O termo “heterociclo substituído” ou “anel heterocíclico substituído” significa que o anel heterocíclico descrito acima é substituído com, por exemplo, um ou mais, e preferivelmente um ou dois, substitutos que são iguais ou diferentes e os substitutos preferivelmente podem ser grupos halogênio, hidroxila, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquila de C₁ a C₄, alcoxi de C₁ a C₄, alcoxi substituída de C₁ a C₄, alcoxi, alquila, acila de C₁ a C₄, acilóxi de C₁ a C₄, carboxi, alcóxicarbonila, carboximetil, hidroximetil, alcoxi-alquila amina, amina(monosubstituída), amina(disubstituída), N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-di(de C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometil, N-((alquila de C₁ a C₆)sulfonil)amina, N-(fenilsulfonil)amina, ou podem ser substituídos com um anel fundido, tal como um anel benzênico. Em muitas modalidades de grupos heterocíclicos substituídos, o grupo cicloalquila substituída terá 1, 2, 3, ou 4 grupos independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

A expressão “heterociclo substituído” ou “anel heterocíclico substituído” significa que o anel heterocíclico acima descrito é substituído com, por exemplo, um ou mais, e preferivelmente um ou dois, substitutos que são iguais ou diferentes e que são preferivelmente os grupos halogênio, hidroxila, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquila de C₁ a C₄, alcoxi de C₁ a C₄, alcoxi substituído de C₁ a C₄, alcoxi-alquila, acila de C₁ a C₄, aciloxi de C₁ a C₄, carboxi, alcóxicarbonil, carboximetil, hidroximetil, alcoxi-alquila amina, amina (monosubstituída), amina (disubstituída), carboxamida, N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-di(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometil, N-((alquila de C₁ a C₆)sulfonil)amino, N-(fenilsulfonil) amina, ou substituídos com um anel fundido, tal como o anel-benzo. Em muitas modalidades dos grupos heterocíclicos substituídos, o grupo cicloalquila substituída 1, 2, 3, ou 4 grupos substitutos independentemente selecionados dentre os grupo hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

Um grupo “arila” é um radical ou grupo monocíclico, bicíclico ligado, ou bicíclico fundido que compreende pelo menos um anel de “benzeno” aromático de seis membros. Grupos arila preferivelmente compreendem entre 6 e 12 átomos de carbono, e são exemplificados pelos grupos fenil, bifenil, naftil, indanil, e tetrahidronaftil. Os grupos arila podem ser opcionalmente substituídos com vários grupos substitutos orgânicos e/ou inorgânicos, sendo que o grupo arila em combinação com todos os seus substitutos compreende entre 6 a 18, ou preferivelmente entre 6 e 16 átomos de carbono. Grupos substitutos opcionais preferidos incluem 1, 2, 3, ou 4 grupos substitutos independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

O termo “hetero-arila” significa um derivado de arila heterocíclica que preferivelmente contém um sistema de anéis conjugados e aromáticos de 5 ou 6 membros que têm de 1 a 4 hetero-átomos independentemente selecionados dentre oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio, inseridos no anel heterocíclico insaturado e conjugado. Grupos hetero-arila incluem as funções orgânicas hetero-

aromático monocíclica, hetero-aromático bicíclica ligada ou hetero-aromático bicíclica fundida. Exemplos de hetero-arilas incluem piridinil, pirimidinil, e pirazinil, piridazinil, pirrolil, furanil, tiofuranil, oxazoloil, isoxazolil, ftalimida, tiazolil, quinolinil, isoquinolinil, indolil, ou um furano ou tiofurano diretamente
 5 ligado a um anel de fenil, piridil, ou pirrolil e anéis hetero-aromáticos insaturados e conjugados similares. Qualquer sistema de anel de hetero-arila monocíclica, bicíclica ligada ou bicíclica fundida que possuir as características de aromaticidade em termos de distribuição de elétrons ao longo do sistema de anel é incluído nessa definição. Tipicamente, os sistemas de anéis hetero-aromáticos
 10 contêm de 3-12 átomos de carbono e de 1 a 5 hetero-átomos independentemente selecionados dentre átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre.

O termo “hetero-arila substituída” significa que a hetero-arila descrita acima é substituída com, por exemplo, um ou mais, e preferivelmente um ou dois, substitutos que são iguais ou diferentes sendo que os substitutos
 15 preferivelmente podem ser grupos halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alcoxi substituída de C₁ a C₇, alcoxi-alquila, acila de C₁ a C₇, acila substituída de C₁ a C₇, acilóxi de C₁ a C₇, carboxi, alcóxicarbonila, carboximetil, hidroximetil, amina, amina(monosubstituída), amina(disubstituída),
 20 carboxamida, N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-di(de C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometil, N-((alquila de C₁ a C₆)sulfonil)amina, N-(fenilsulfonil)amina. Em muitas modalidades de grupos hetero-arila, o grupo cicloalquila substituído terá 1, 2, 3, ou 4 grupos substitutos independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂,
 25 CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

De maneira semelhante, “arilalquila” e “hetero-arilalquila” se referem a sistemas aromáticos e hetero-aromáticos que são acoplados a outro resíduo através de uma cadeia de carbono, inclusive cadeias de carbono
 30 substituídas ou não substituídas, saturadas ou insaturadas, tipicamente de 1-6C. Estas cadeias de carbono podem também incluir um grupo carbonila, assim fazendo com que sejam capazes de prover substitutos como uma função orgânica

acila. Preferivelmente, arilalquila ou hetero-arilalquila é um grupo alquila substituído em qualquer posição por um grupo arila, arila substituída, hetero-arila ou hetero-arila substituída. Preferivelmente os grupos também incluem benzil, 2-feniletil, 3-fenil-propil, 4-fenil-n-butil, 3-fenil-n-amil, 3-fenil-2-butil, 2-
 5 piridinimetil, 2-(2-piridinil)etil, e similares.

A expressão “arilalquila substituída” denota um grupo arilalquila substituída na porção de alquila com um ou mais, preferivelmente um ou dois, grupos preferivelmente escolhidos dentre os grupos halogênio, hidroxila, oxo, amina, amina(monosubstituída), amina(disubstituída), guanidina, anel
 10 heterocíclico, anel heterocíclico substituído, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alcoxi substituída alcoxi de C₁ a C₇, alcoxi-alquila, acila de C₁ a C₇, acila substituída de C₁ a C₇, aciloxi de C₁ a C₇, nitro, carboxi, alcoxicarbonila, carbamoil, carboxamida, N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-(dialquilade C₁ a C₆)carboxamida, ciano, N-(alquisulfonil
 15 de C₁ a C₆)amina, tiol, alquiltio C₁ a C₄, alquisulfonil C₁ a C₄; e/ou o grupo fenil pode ser substituído com um ou mais, preferivelmente um ou dois, substitutos preferivelmente escolhidos dentre os grupos halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alcoxi substituída de C₁ a C₇, alcoxi-alquila, acila de C₁ a
 20 C₇, acila substituída de C₁ a C₇, acilóxi de C₁ a C₇, carboxi, alcoxicarbonila, carboximetil, hidroximetil, amina, amina(monosubstituída), amina(disubstituída), carboxamida, N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-di(de C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometil, N-((alquila de C₁ a C₆)sulfonil)amina, N-(fenilsulfonil)amina, alceno cíclico de C₂ a C₇ ou um grupo fenil, substituído ou
 25 não substituído, para dar um grupo bifenil resultante. Os grupos alquila ou fenil substituídos podem ser substituídos com um ou mais, e preferivelmente um ou dois, substitutos que podem ser iguais ou diferentes.

Exemplos da expressão “arilalquila substituída” incluem grupos tais como 2-fenil-1-cloroetil, 2-(4-metoxifenil)etil, 4-(2,6-dihidroxi fenil)-n-hexil, 2-
 30 (5-ciano-3-metoxifenil)-n-pentil, 3-(2,6-dimetilfenil)propil, 4-cloro-3-aminobenzil, 6-(4-metoxifenil)-3-carboxi-n-hexil, 5-(4-aminometilfenil)-, 3-(aminometil)-n-pentil, 5-fenil-3-oxo-n-pent-1-il e similares.

O termo “arilalquilenos” especifica uma arilalquila, como definida acima, sendo que o radical arilalquila é ligado em duas posições que unem dois grupos adicionais separados. A definição inclui grupos de fórmula: -fenil-alquila e -alquila-fenil-alquila-. Substituições no anel de fenil podem ser 1,2, 1,3, ou 1,4.

- 5 O termo “arilalquilenos substituído” é um arilalquilenos como definido acima que é ainda substituído preferivelmente pelos grupos halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquiltio de C₁ a C₄, alquilsulfóxido de C₁ a C₄, alquilsulfonil de C₁ a C₄, alquila de C₁ a C₆, alquiltio substituído de C₁ a C₄, alcoxi de C₁ a C₇, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi-alquila de C₁ a C₇, oxo, amina(monosubstituída),
 10 amina(disubstituída), trifluorometil, carboxila, alcoxycarbonila, fenil, fenil substituído, feniltio, fenilsulfóxido, fenilsulfonil, amina, ou amina protegida no anel de fenil ou no grupo alquila.

- A expressão “fenil substituído” especifica um grupo fenil substituído com uma ou mais, e preferivelmente uma ou duas, funções orgânicas
 15 preferivelmente escolhidas dentre os grupos que consistem em halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, tio, alquiltio, ciano, nitro, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₇, alcoxi substituída de C₁ a C₇, carboxi, alcoxycarbonila, carboximetil, hidroximetil, amina, amina(monosubstituída), amina(disubstituída), carboxamida, N-(alquila de C₁ a C₆)carboxamida, N, N-di(de C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometil, N-((alquila de C₁ a C₆)sulfonil)amina, N-(fenilsulfonil)amina ou fenil, sendo que o fenil é substituído ou não substituído, de modo que, por exemplo, um bifenil resulte. Em muitas modalidades dos grupos fenil, o grupo cicloalquila substituída terá 1, 2, 3, ou 4 grupos substitutos independentemente selecionados dentre os grupos
 20 hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

- Os termos “halo” e “halogênio” se referem aos átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo. Podem haver um ou mais halogênios, que são os mesmos ou diferentes. Halogênios preferidos são o flúor e o cloro. Embora muitos dos
 30 compostos da invenção que têm átomos de halogênio como substitutos sejam altamente eficientes na ligação aos receptores de sabor relevantes, tais compostos orgânicos halogenados podem em alguns possuir propriedades toxicológicas

indesejáveis quando administrados a um animal *in vivo*. Conseqüentemente, em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), se um átomo de halogênio (inclusive um átomo de flúor ou cloro) é citado como um possível substituto, um grupo preferido e alternativo de substitutos expressamente previstos aqui NÃO

5 incluiriam os grupos de halogênios.

O termo “amina(monossubstituída)” se refere a um grupo amina (NHR) no qual o grupo R é escolhido a partir do grupo que consiste em fenil, fenil substituído de C₆-C₁₀, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, acila de C₁ a C₇, alceno de C₂ a C₇, alcino de C₂ a C₇, fenilalquila de C₇ a C₁₂,

10 fenialquila substituída de C₇ a C₁₂ e anel hetero-cíclico. A amina(monossubstituída) pode adicionalmente conter um grupo amina-protetora abrangido pelo termo “amina(monossubstituída) protegida”.

O termo “amina(disubstituída)” se refere a um grupo amina (NR₂) com dois substitutos independentemente escolhidos a partir do grupo que

15 consiste em fenil, fenil substituído de C₆-C₁₀, alquila de C₁ a C₆, alquila substituída de C₁ a C₆, acila de C₁ a C₇, alceno de C₂ a C₇, alcino de C₂ a C₇, fenialquila de C₇ a C₁₂, fenialquila substituída de C₇ a C₁₂. Os dois substitutos podem ser iguais ou diferentes.

O termo “alquiltio” se refere a grupos -SR nos quais R é um radical

20 orgânico C₁-C₇ ou C₁-C₄ opcionalmente substituído, preferivelmente uma alquila, cicloalquila, arila, ou grupo hetero-cíclico, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, t-butiltio, e grupos similares.

O termo “alquisulfóxido” indica grupos -S(O)₂R nos quais R é um radical orgânico C₁-C₇ ou C₁-C₄ opcionalmente substituído, preferivelmente uma

25 alquila, cicloalquila, arila, ou grupo hetero-cíclico, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, t-butiltio, e grupos similares, tais como metilsulfóxido, etilsulfóxido, n-propilsulfóxido, isopropilsulfóxido, n-butilsulfóxido, sec-butilsulfóxido e similares.

O termo “alquilsulfonil” indica grupos -S(O)R nos quais R é um

30 grupo orgânico C₁-C₇ ou C₁-C₄ opcionalmente substituído, o qual inclui por exemplo grupos tais como metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, isopropilsulfonil, n-butilsulfonil, t-butilsulfonil e similares.

Os termos “feniltio”, “fenilsulfóxido”, e “fenilsulfonil” especificam um sulfóxido (-S(O)-R), ou sulfona (-SO₂R) nos quais o grupo R é um grupo fenil. Os termos “feniltio substituído”, “fenilsulfóxido substituído” e “fenilsulfonil substituída” significa que o fenil destes grupos pode ser substituído
5 como descrito acima com relação ao “fenil substituído”.

O termo “alcoxicarbonil” significa um grupo “alcoxi” ligado a um grupo carbonil, (-C(O)-OR, no qual R é um grupo alquila, preferivelmente um grupo alquila de C₁-C₄. O termo “alcoxicarbonil substituída” denota uma alcoxi substituída ligada a um grupo carbonil, sendo que a alcoxi pode ser substituída
10 como descrito acima com relação à alquila substituída.

O termo “fenileno” significa um grupo fenil no qual o radical fenil é ligado em duas posições unindo dois grupos adicionais separados. Exemplos de “fenilenos” incluem 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, e 1,4-fenileno.

O termo “alquilenos substituído” significa um grupo alquila no qual
15 o radical alquila está ligado em duas posições que unem dois grupos adicionais separados e comportam ainda um substituto adicional. Exemplos de “alquilenos substituídos” incluem aminaetilenos, 1-(amina)-1,2-etil, 2-(amina)-1,2-etil, 1-(acetamido)-1,2-etil, 2-(acetamido)-1,2-etil, 2-hidroxi-1, 1-etil, 1-(amina)-1,3-propil.

Um ou mais dos compostos da invenção podem estar presentes como um sal. O termo “sal” abrange aqueles sais que se formam com os ânions carboxílicos e as aminas nitrogenadas e incluem sais formados com os ânions e cátions orgânicos e inorgânicos discutidos abaixo. Além disso, o termo inclui sais que se formam por reações ácido-base convencionais com grupos básicos (tais
20 como nitrogênio contendo hetero-ciclos ou grupos amina) e ácidos orgânicos ou inorgânicos. Tais ácidos incluem ácidos hidrocloreto, hidrófluoreto, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, málico, fumárico, palmítico, cólico, palmítico, místico, D-glutâmico, D-canfórico, glutárico, ptálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfônico,
25 benzenosulfônico, sórbico, pícrico, benzóico, cinâmico, e ácidos similares.

A expressão “cátion orgânico ou inorgânico” se refere aos íons positivamente carregados que compensam o ânion carboxílico de um sal

carboxílico. Íons inorgânicos positivamente carregados compensadores incluem, mas não se limitam a, os metais alcalinos e alcalinos terrosos (tais como lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, *etc.*) e outros cátions metálicos bivalentes e trivalentes tais como bário, alumínio, e similares, e cátions amônio NH_4^+ . Cátions orgânicos incluem cátions amônio derivados de tratamento ácido ou alquilação de aminas primárias, secundárias ou terciárias tais como trimetilamina, ciclohexilamina; e os cátions orgânicos, tais como dibenzilamônio, benzilamônio, 2-hidroxiethylamônio, bis(2-hidroxiethyl)amônio, feniletilbenzilamônio, dibenzyletilenodiamônio, e cátions similares. *Ver*, por exemplo, "*Pharmaceutical Salts*," Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19, o qual é aqui incorporado como referência. Outros cátions abrangidos pela expressão acima as formas protonada da procaína, quinina e N-metilglicosamina, e as formas protonadas de aminoácidos básicos tais como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina e arginina. Além disso, qualquer forma zwitteriônica dos compostos prontos formados por um ácido carboxílico e um grupo amina é referida por essa expressão. Por exemplo, um cátion para um ânion carboxílico irá existir quando R^2 ou R^3 for substituído por um grupo metil (amônio quaternário). Um cátion preferido para o ânion carboxílico é o cátion sódio.

Os compostos da invenção podem também existir como produtos de solvatação ou de hidratação. Portanto, estes produtos podem se cristalizar, por exemplo, com água de hidratação, ou com uma molécula, um número de moléculas ou qualquer fração destas moléculas do líquido solvente matricial. Os produtos de solvatação e hidratação de tais compostos estão incluídos no escopo da invenção.

O termo "aminoácido" se refere a qualquer um dos vinte aminoácidos que ocorrem naturalmente ou à forma D de qualquer um dos aminoácidos que ocorrem naturalmente. Adicionalmente, a expressão "aminoácido" também inclui outros aminoácidos que não ocorrem naturalmente além dos D-aminoácidos, que sejam equivalentes funcionais dos aminoácidos que ocorrem naturalmente. Tais aminoácidos que não ocorrem naturalmente incluem, por exemplo, norleucina ("Nle"), norvalina ("Nva"), L- ou D-naftalanina, ornitina ("Orn"), homoarginina (homoArg) e outros bem conhecidos

na arte de peptídeos, tais como aqueles descritos em M. Bodanzsky, "*Principles of Peptide Synthesis*," 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, NY, 1984 e 1993, e em Stewart and Young, "*Solid Phase Peptide Synthesis*," 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984, os quais são ambos aqui incorporados
 5 como referências. Aminoácidos ou análogos de aminoácidos podem ser adquiridos comercialmente (*Sigma Chemical Co.*; *Advanced Chemtech*) ou sintetizados utilizando-se métodos conhecidos do estado da técnica

Um resíduo de uma espécie química, como especificado no relatório e nas reivindicações apensas, se refere a um fragmento estrutural, ou a
 10 uma função orgânica que seja o produto resultante da espécie química em um padrão de reação particular ou em uma formulação subsequente ou em um produto químico, independentemente de o fragmento estrutural ou a função orgânica ter sido realmente obtida a partir da espécie química. Assim, um resíduo de etileno glicol em um poliéster se refere a uma ou mais unidades $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{O—}$
 15 repetidas no poliéster, independentemente de o etileno glicol ter sido utilizado na fabricação do poliéster.

A expressão "resíduo orgânico" ou "grupo orgânico" define um grupo ou resíduo que contém carbono, ou seja, um resíduo que compreende pelo menos um átomo de carbono. Os resíduos orgânicos podem conter vários hetero-
 20 átomos, ou se ligar a outra molécula através de um hetero-átomo, inclusive oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, ou similares. Exemplos de resíduos orgânicos incluem, mas não se limitam a, alquilas ou alquilas substituídas, alcoxi ou alcoxi-substituído, hidroxil-alquilas e alcoxi-alquilas, amina mono ou di-substituída, grupos amida, CN, CO_2H , CHO, COR^6 , CO_2R^6 , SR^6 , S(O)R^6 ,
 25 $\text{S(O)}_2\text{R}^6$, alceno, ciclo-alquila, ciclo-alceno, arila, e hetero-arila: sendo R^6 uma alquila. Exemplos mais específicos de espécies de resíduos ou grupos orgânicos incluem mas não se limitam a grupos ou resíduos de NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , S(O)CH_3 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, metil, etil, isopropil, vinil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, CH_2OCH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 ,
 30 CH_2NHCH_3 , ou $\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$. Os resíduos orgânicos podem compreender de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono..

Pela expressão “quantidade eficaz” de um composto como aqui colocada quer-se dizer uma quantidade suficiente de um ou mais compostos em uma composição que seja suficiente para prover a regulação desejada de uma função biológica desejada, tal como expressão genética, função protéica, ou mais particularmente a indução de percepção do sabor *umami* ou do sabor doce em animais ou humanos. Conforme será indicado abaixo, a quantidade exata necessária irá variar de indivíduo a indivíduo, dependendo de sua espécie, idade, condição geral, e da identidade específica e formulação da composição comestível, *etc.* Assim, não é possível especificar uma “quantidade eficaz” exata.

10 No entanto, uma quantidade eficaz apropriada poderá ser determinada por alguém com habilidade ordinária na arte que utilize simplesmente experimentações rotineiras

Deve-se notar que, como utilizadas no relatório nas reivindicações apenas, os termos singulares, “um”, “uma”, “o” e “a” incluem referências plurais a não ser que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, uma referência a “um composto aromático” inclui misturas de compostos aromáticos.

Freqüentemente, faixas de valores são aqui expressas como de “aproximadamente” um valor particular a “aproximadamente” outro valor particular. Quando tal faixa é expressa, outra modalidade inclui a partir de um valor particular e/ou até outro valor particular. De maneira semelhante, quando valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente “aproximadamente”, deve ser entendido que o valor particular forma outra modalidade. Deve também ser compreendido que um extremo de cada faixa é significativo, tanto em relação ao outro extremo como independentemente do outro extremo.

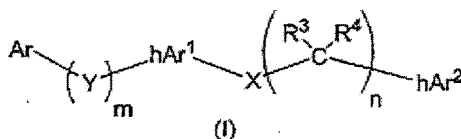
“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subseqüentemente descrita pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui ocasiões nas quais os ditos evento e circunstância ocorrem e ocasiões em que não ocorrem. Por exemplo, a expressão “baixa alquila opcionalmente substituída” significa que o baixo grupo alquila pode ou não ser substituído e que

a descrição inclui tanto baixas alquilas não substituídas como baixas alquilas nas quais há substituição.

Os compostos de Hetero-arilas Ligadas da Invenção

Embora não desejemos nos limitar à teoria, acredita-se que os compostos de hetero-arilas ligadas aqui descritos sejam agonistas ou modificadores de proteínas receptoras do sabor *umami*. Desta forma, é razoável presumir que os compostos de hetero-arilas ligadas possuem um núcleo de elementos estruturais ligados, que quando considerados como um todo, apesar de algumas possíveis variações de cada um dos elementos estruturais individuais ou seus substitutos periféricos, possuem um tamanho, formato, e/ou polaridade que permitem interações atraentes específicas com as proteínas receptoras do sabor *umami*, de modo que os compostos de hetero-arilas ligadas podem modificar, melhorar, e/ou acentuar o sabor *umami* de produtos comestíveis feitos para consumo animal e/ou humano. Desta forma, os compostos de hetero-arilas ligadas, embora possam diferir em alguns aspectos, ainda assim compartilham certas características estruturais, que até certo ponto, promovem interações de ligação agonísticas ou alostéricas com as proteínas receptoras do sabor *umami*.

Desta forma, todos os compostos da invenção compreendem pelo menos dois grupos de hAr^1 e hAr^2 de “arilas” ou “hetero-arilas”, e um terceiro grupo de arilas Ar de anéis de hetero-arilas, sendo que todos os três grupos de anéis aromáticos podem ser opcionalmente substituídos por uma variedade de substitutos periféricos. Além disso, os grupos de anéis hAr^1 , hAr^2 e Ar são ligados entre si por grupos de pontes ou de ligação X , Y , e/ou CR_3R_4 , conforme definido abaixo, os quais podem estar presentes de maneiras variáveis porém definidas, ou em alguns casos opcionalmente ausentes. Mais especificamente, os compostos da invenção (os “compostos de hetero-arilas ligadas”) são um gênero de compostos que compartilham um núcleo de elementos estruturais mostrados na Fórmula (I) abaixo:



na qual os vários grupos podem ser definidos, e/ou selecionados de maneiras diversas e alternativas, como mostrado na seção Sumário da Invenção acima, ou abaixo.

Em algumas modalidades dos compostos de hetero-arilas ligadas de

5 Fórmula (I):

i) Ar é um radical arila ou hetero-arila monocíclica ou bicíclica que compreende de um a dois anéis aromáticos independentemente selecionados dentre anéis de benzeno e anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, sendo que cada anel aromático opcionalmente contém um ou dois radicais substitutos R^{20} ligados a eles, e cada radical R^{20} é independentemente selecionado dentre hidroxila, NH_2 , SH, halogênio, ou radical orgânico de C_1 a C_4 ;

ii) Y é O, S, S(O), SO_2 , CR^1R^2 , ou NR^5 ;

iii) m é igual ao inteiro zero ou um;

iv) hAr^1 é um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros que compreende ao menos dois átomos de carbono e de um a três heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre O, N ou S, sendo que quaisquer membros restantes do anel hetero-aromático são independentemente selecionados dentre CR^6 , N, NR^7 ;

v) X é O, S, S(O), SO_2 , CR^8R^9 , ou NR^{10} ;

vi) n é igual ao inteiro zero, um, dois, ou três;

vii) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados dentre hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH_2 , SH, halogênio, ou radical orgânico de C_1 a C_4 ; e R^5 , R^7 e R^{10} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, hidroxila, ou radical orgânico de C_1 a C_4 ; e R^6 é hidrogênio, halogênio, ou radical orgânico de C_1 a C_4 .

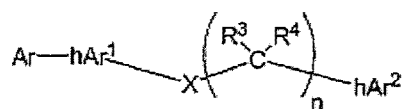
viii) hAr^2 é um anel de hetero-arila de cinco ou seis membros contendo ao menos dois átomos de carbono de anel e ao menos um átomo de nitrogênio de anel, sendo que os membros restantes do anel hetero-aromático são independentemente selecionados dentre CR^{30} , N, NR^{31} , O, e S, sendo cada R^{30} independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, ou radical orgânico de C_1 a C_4 e cada R^{31} independentemente selecionado dentre hidrogênio, ou radical orgânico de C_1 a C_4 ;

ou um sal comestível derivado destes.

Em modalidades proximamente relacionadas dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) na qual hAr^2 é um anel de arila:

- i) Ar é um radical arila ou hetero-arila monocíclico ou bicíclico que compreende um ou dois anéis aromáticos independentemente selecionados dentre anéis de benzeno e anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, sendo que cada anel aromático contém opcionalmente um ou dois radicais substitutos R^{20} ligados a ele, e sendo que cada radical R^{20} é independentemente selecionado dentre hidroxila, NH_2 , SH, halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;
 - ii) Y é O, S, S(O), SO_2 , CR^1R^2 , ou NR^5 ;
 - iii) m é igual ao inteiro zero ou um;
 - iv) hAr^1 é um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros que compreende ao menos dois átomos de carbono de anel e de um a três heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre O, N, ou S, sendo quaisquer membros restantes do anel hetero-aromático independentemente selecionados dentre CR^6 , N, NR^7 ;
 - v) X é O, S, S(O), SO_2 , CR^8R^9 , ou NR^{10} ;
 - vi) n é igual ao inteiro zero, um, dois, ou três;
 - vii) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados dentre hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH_2 , SH, halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 , e R^5 , R^7 e R^{10} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, hidroxila, ou um radical orgânico C_1-C_4 , e R^6 é hidrogênio, halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;
 - viii) hAr^2 é um anel de fenil opcionalmente substituído com 0, 1, 2, ou 3 radicais R^{30} independentemente selecionados dentre hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;
- ou um sal comestível deste.

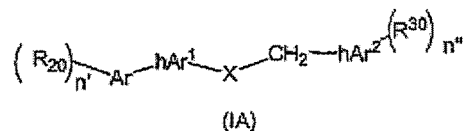
Outras modalidades relacionadas da invenção provêm composições comestíveis de sabor modificado que compreendem ao menos uma quantidade moduladora do sabor *umami* de ao menos um composto de Fórmula (I) que não compreende os grupos "Y" dos compostos de Fórmula (I) e conseqüentemente possuem a Fórmula:



na qual,

- i) Ar é um radical arila ou hetero-arila monocíclica ou bicíclica que compreende um ou dois anéis aromáticos independentemente selecionados dentre anéis de benzeno e anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, sendo que cada anel aromático contém um, dois ou três radicais substitutos R^{20} ligados a ele, e sendo cada radical R^{20} independentemente selecionado dentre hidroxila, NH_2 , SH , SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, halogênio, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 - ii) hAr^1 é um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros contendo de 1 a 4 hetero-átomos independentemente selecionados dentre oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio, sendo quaisquer membros restantes do anel hetero-aromático independentemente selecionados dentre CR^6 , N , NR^7 ;
 - iii) X é O, S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 , CR^8R^9 , ou NR^{10} ;
 - iv) n é igual ao inteiro zero, um, dois, ou três;
 - v) R^3 , R^4 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados dentre hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH_2 , SH , halogênio, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$, e R^7 e R^{10} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, hidroxila, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$, e R^6 é hidrogênio, halogênio, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 - vi) hAr^2 é um anel de hetero-arila de cinco ou seis membros contendo ao menos um átomo de carbono de anel e ao menos um átomo de nitrogênio de anel, sendo os membros restantes do anel de hetero-arila independentemente selecionados dentre CR^{30} , N , NR^{31} , O e S, sendo cada R^{30} independentemente selecionado dentre hidrogênio, hidroxila, NH_2 , NO_2 , SH , SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, um halogênio, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$, e sendo cada R^{31} independentemente selecionado dentre hidrogênio, ou um radical orgânico $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- ou um sal comestível desta.

Em outras modalidades relacionadas, os compostos de Fórmula (I) incluem compostos que têm a Fórmula (IA) mostrada abaixo que compreende radicais hAr¹ que são radicais hetero-arila de cinco membros.



5 na qual,

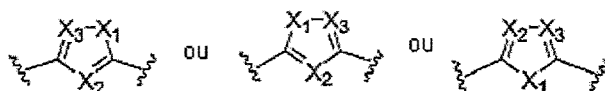
i) n' é igual a zero, um, dois ou três, e cada R₂₀ é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH₂, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

10 ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R³⁰ é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH₂, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CH₂;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil, ou benzopirrolil;

15 v) hAr¹ possui a estrutura:



(1) X₁ é NH, O, ou S;

(2) X₂ é N ou CR⁶ sendo R⁶ hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

20 (3) X₃ é N ou CR⁶ sendo R⁶ hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄, e

vi) hAr² é um anel de piridil, pirazinil, ou pirimidinil; ou sal comestível destes.

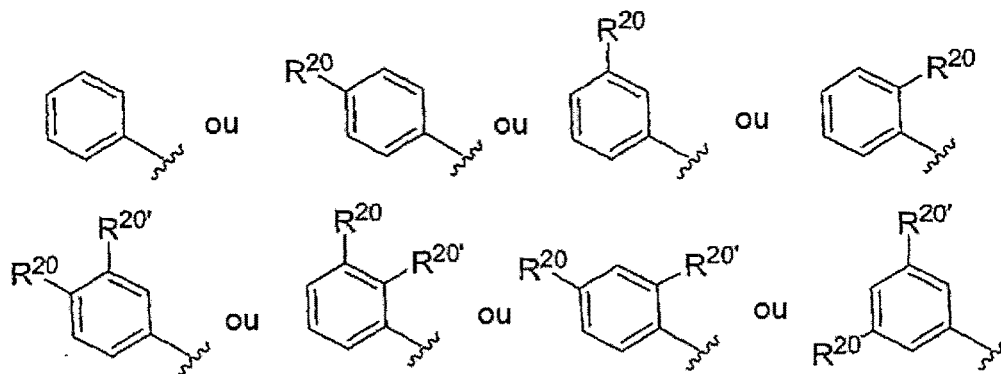
Os gêneros e subgêneros dos compostos de hetero-arilas ligadas definidos acima compreendem muitos subgêneros e/ou espécies de compostos previamente não conhecidos, e também compreendem alguns compostos que podem ter sido previamente reportados no estado da técnica com relação a outros usos. No entanto, que seja do conhecimento e da crença dos Depositantes, o

estado da técnica não reconheceu que os compostos mostrados acima e seus vários gêneros e subgêneros são úteis para modificar, melhorar, e/ou acentuar o sabor *umami* de composições comestíveis nas concentrações surpreendentemente baixas divulgadas aqui.

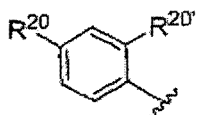
5 O Radical Ar e seus Substitutos

O radical Ar dos compostos de Fórmula (I) e seus vários subgêneros podem ser uma arila monocíclica ou bicíclica opcionalmente substituída ou radicais hetero-arila (como definido aqui em outra parte) compreendendo um ou dois anéis aromáticos independentemente selecionados dentre anéis de benzeno e anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, com um, dois ou três substitutos opcionais R^{20} que podem ser ligados em qualquer uma das posições do radical do anel de arila ou de hetero-arila que não seja a posição que fornece a ligação ao radical Y ou ao hAr^1 .

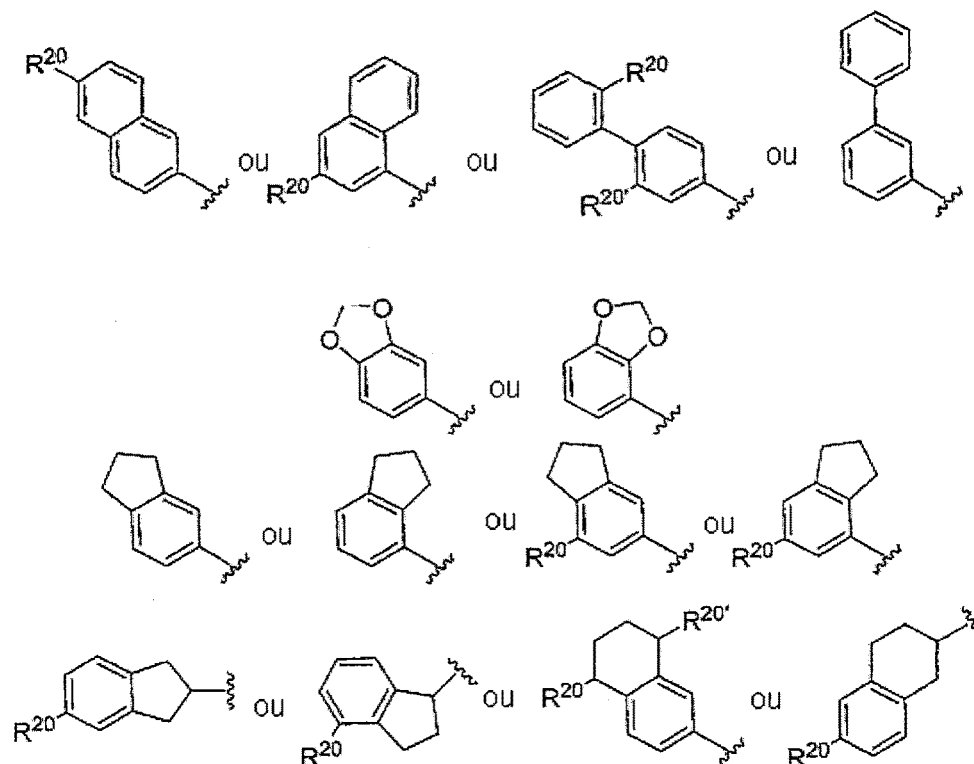
Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I) e seus subgêneros, Ar é um radical arila monocíclica ou bicíclica que compreende ao menos um anel de benzeno. Quando Ar é uma arila monocíclica, radicais Ar exemplificativos poderiam incluir as seguintes estruturas:



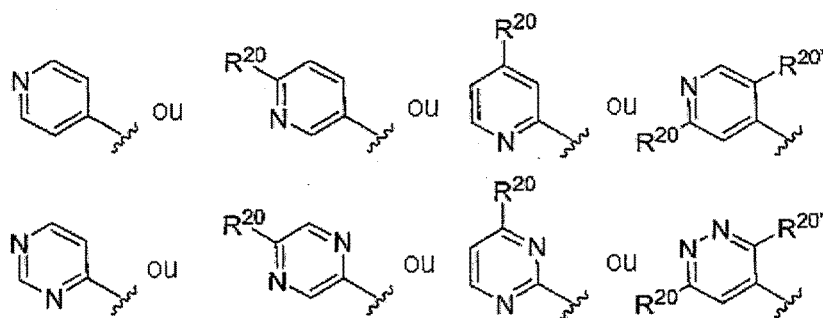
Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I) e seus subgêneros, Ar tem a seguinte fórmula:



Se Ar for um radical arila bicíclico, radicais Ar exemplificativos poderiam incluir as seguintes estruturas:

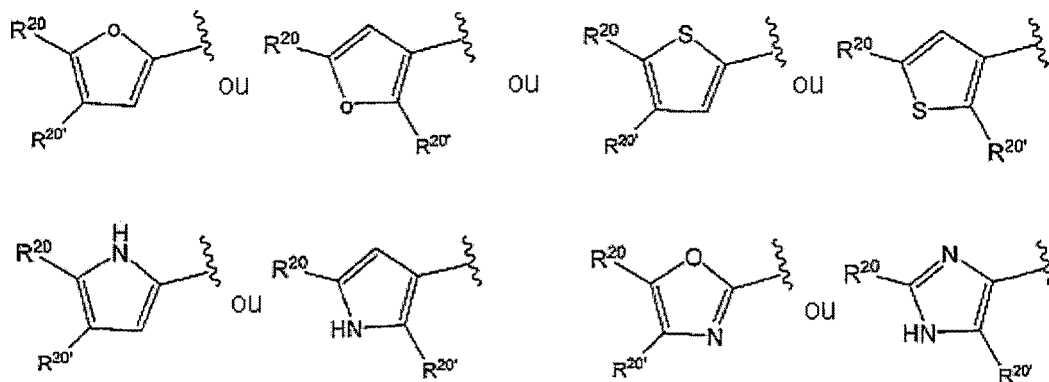


Em outras modalidades dos compostos de Fórmula (I) e seus subêneros, Ar é um radical hetero-arila monocíclica ou bicíclica substituída compreendendo um ou dois anéis aromáticos independentemente selecionados dentre anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros. Os anéis Ar de hetero-arila monocíclica com um anel de seis membros incluem anéis opcionalmente substituídos de piridil, pirazinil, ou pirimidinil, que incluem mas não se limitam às seguintes estruturas exemplificativas:

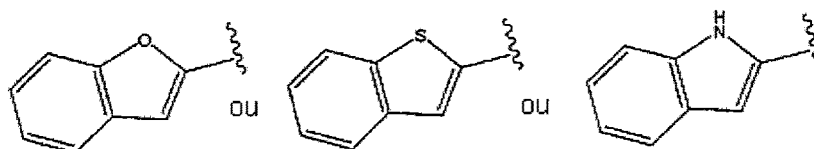


10

Os anéis Ar de hetero-arila monocíclica com um anel de cinco membros incluem anéis opcionalmente substituídos de furanil, tiofuranil, pirrolil, pirazolil, oxazolil, ou isoxazolil, que incluem mas não se limitam às seguintes estruturas exemplificativas:



Os radicais de anel Ar de hetero-arila bicíclica podem incluir anéis
opcionalmente substituídos tais como os radicais benzofuranil, benzotiofuranil,
5 ou benzopirrolil, ou outros radicais hetero-arila tais como os seguintes:



Nas várias modalidades dos compostos de Fórmula (I) e seus vários
subgêneros aqui descritos, o radical Ar pode ser opcionalmente substituído com
um, dois, ou três radicais substitutos R^{20} , sendo cada radical R^{20}
10 independentemente selecionado dentre hidroxila, NH_2 , SH, halogênios, ou um
radical orgânico C_1-C_4 . As subclasses adequadas dos radicais orgânicos C_1-C_4
incluem os radicais alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila,
CN, CO_2H , CHO , COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $NR^{21}R^{21'}$, SR^{21} , $S(O)R^{21}$, e SO_2R^{21} ,
sendo R^{21} e $R^{21'}$ alquilas independentemente selecionadas. Em algumas
15 modalidades dos compostos de Fórmula (I), os radicais R^{20} e/ou $R^{20'}$ são
independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH_2 ,
 $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt, SCH_3 , metil, etil, isopropil, trifluorometil,
metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em modalidades ainda adicionais, os
radicais R^{20} e/ou $R^{20'}$ são independentemente selecionados dentre os grupos
20 metil, metoxi, e etil.

Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), é desejável
que o radical de anel Ar tenha uma faixa limitada de tamanho e peso molecular
totais. Assim, em algumas modalidades, o radical Ar compreende de 4 a 16
átomos de carbono, ou de 5 a 12 átomos de carbono, ou de 6 a 10 átomos de

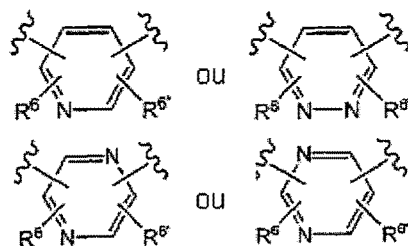
carbono.

Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), hAr^1 é um radical de anel de hetero-arila opcionalmente substituída de cinco ou seis membros. Os radicais hetero-arila hAr^1 compreendem ao menos dois átomos de carbono de anel que formam ligações que ligam o anel de hetero-arila do radical hAr^1 aos outros radicais dos compostos de Fórmula (I). Os radicais hetero-arila hAr^1 compreendem também de um a três hetero-átomos de anel independentemente selecionados dentre O, N, ou S, e quaisquer membros restantes do anel hetero-aromático são independentemente selecionados dentre CR^0 , N, e NR^7 , sendo R^0 e R^7 , sendo R^0 e R^7 radicais conforme descritos adicionalmente abaixo. Assim, os radicais hAr^1 poderiam ter no mínimo zero no máximo três radicais R^6 e R^7 . Deve ser entendido que todos os padrões de substituição possíveis dos átomos de carbono, nitrogênio, e enxofre dos anéis de hetero-arila e seus substitutos adicionais que são razoavelmente estáveis quimicamente e aceitáveis em termos comestíveis estão contidos no escopo da invenção.

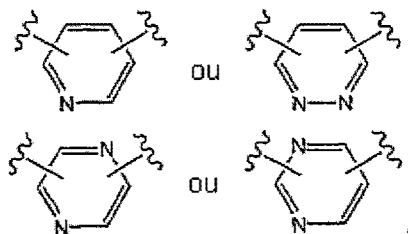
O radical hAr^1

O radical hAr^1 dos compostos de Fórmula (I) e de seus vários subgêneros é um radical hetero-arila monocíclica ou bicíclica opcionalmente substituída (como definida aqui em outra parte) que compreende um ou dois anéis de hetero-arila de cinco ou seis membros, com um, dois, ou três substitutos opcionais R^6 e R^7 que podem ser ligados em qualquer uma das posições do radical de anel de hetero-arila hAr^1 que não sejam aquelas utilizadas para ligar o hAr^1 aos radicais Ar e/ou Y, e também ao radical X.

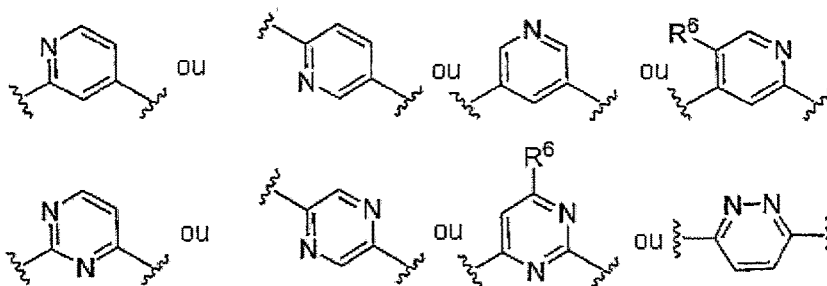
Em algumas das modalidades dos compostos de Fórmula (I) e seus subgêneros, os radicais hAr^1 são um radical hetero-arila de seis membros opcionalmente substituída tal como o radical, piridil, pirazinil, piridazinil, ou pirimidinil tendo a estrutura:



na qual os radicais substitutos R^6 e $R^{6'}$ podem ser definidos conforme revelados abaixo. Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), os radicais piridil, pirazinil, piridazinil, ou pirimidinil são não substituídos, mas podem ser ligados aos grupos vizinhos em qualquer geometria, como ilustrado abaixo:



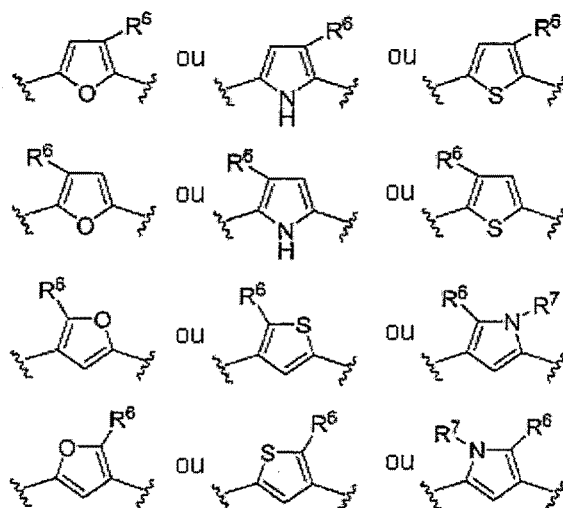
Mais especificamente, os radicais piridil, pirazinil, piridazinil, ou pirimidinil incluem mas não se limitam às seguintes estruturas exemplificativas:



10

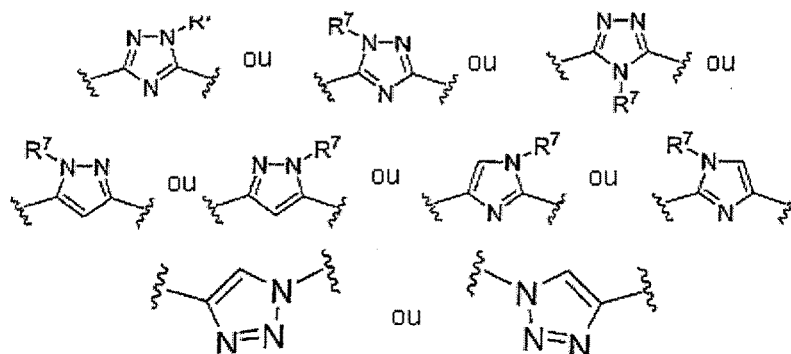
Em algumas modalidades relacionadas dos compostos de Fórmula (I) e de seus subgêneros, os radicais hAr^1 são um radical de hetero-arila opcionalmente substituída de cinco membros tais como um radical, furanil, tiofuranil, ou pirrolil, os quais incluem mas não se limitam às seguintes estruturas exemplificativas:

15

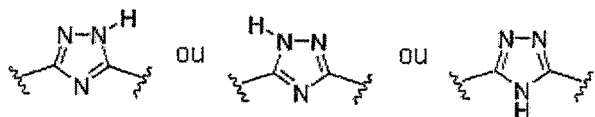


Nas estruturas hAr¹ listadas acima, os radicais R⁶ podem ser um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄. As subclasses adequadas dos radicais orgânicos C₁-C₄ incluem os radicais alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN, CO₂H, CHO, COR²¹, CO₂R²¹, NHR²¹, NR²¹R^{21'}, SR²¹, S(O)R²¹, e SO₂R²¹, sendo R²¹ e R^{21'} independentemente selecionados dentre alquílias selecionadas. Em algumas modalidades, R⁶ é hidrogênio ou um radical alquila ou alcoxila C₁-C₄. Em algumas modalidades, os radicais R⁶ são independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em muitas modalidades, R⁶ é o hidrogênio. Nas estruturas hAr¹ listadas acima, R⁷ pode ser hidrogênio ou um radical alquila C₁-C₄, e em muitas modalidades, R⁷ é o hidrogênio.

Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), hAr¹ é um radical diazol ou triazol opcionalmente substituído que tem a estrutura:



na qual R^7 é como definido acima. Em muitas destas modalidades, R^7 é o hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 , ou mais preferivelmente o hidrogênio. Em certas modalidades preferidas dos compostos de Fórmula (I), hAr^1 é um triazol não substituído que tem a estrutura:



5

Deve ser entendido que sob algumas condições de temperatura, pH, e outras variáveis, muitos dos compostos de hetero-arila citados aqui que compreendem grupos NH ou OH aromáticos, incluindo os compostos triazol tais como aqueles listados acima podem tautomerizar e de fato tautomerizam de modo a equilibrar as três estruturas mostradas acima, e que nestas modalidades dos compostos de Fórmula (I) uma amostra real do composto pode compreender e de fato freqüentemente compreende a mistura de tais tautômeros. Assim, se apenas um tautômero é mostrado nesta especificação e/ou nas reivindicações apenas, deve ser entendido que os outros tautômeros estão dentro do escopo de tal reivindicação a não ser que seja claramente indicado o contrário.

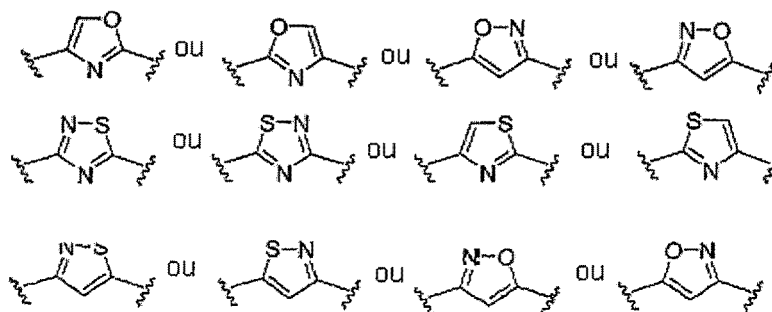
15

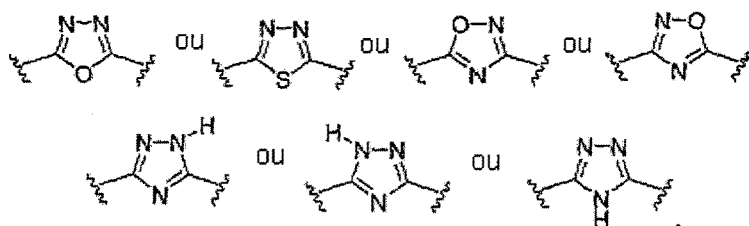
Em outras modalidades dos compostos de Fórmula (I) e de seus subgêneros, o radical hAr^1 pode ser um radical tetrazol que possui a estrutura:



Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I) e de seus subgêneros, hAr^1 é um radical heteroarila não substituída que tem uma das estruturas ilustradas abaixo:

20





O Radical hAr^2

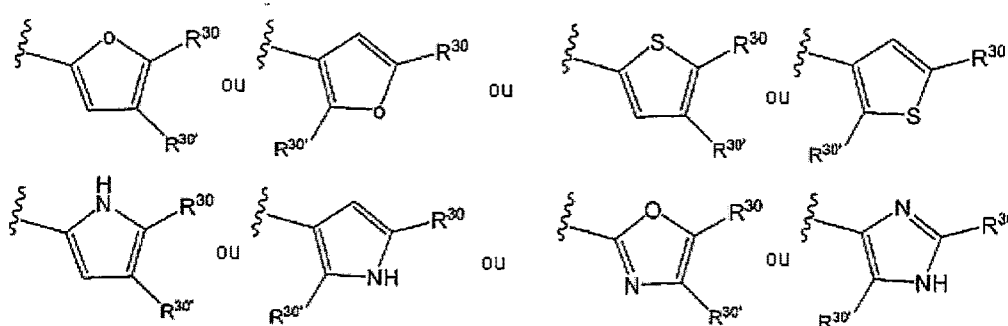
Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I), hAr^2 é um radical fenil opcionalmente substituído e/ou um radical de anel de hetero-arila de cinco ou seis membros opcionalmente substituído que é ligado através do grupo X e/ou através de um ou mais grupos CR^3R^4 ao radical hAr^1 descrito acima.

Em algumas modalidades de análogos dos compostos de Fórmula (I), hAr^2 é um anel de fenil opcionalmente substituído com 0, 1, 2, ou 3 radicais R^{30} independentemente selecionados dentre o hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 . Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I), o radical hAr^2 é um radical hetero-arila como o termo aqui definido em outra parte, e o radical de hetero-arila hAr^2 tem ao menos um átomo de carbono de anel adicional, e ao menos um átomo de nitrogênio de anel. Os membros de anel restantes do anel de hetero-arila de cinco ou seis membros podem ser independentemente selecionados dentre CR^{30} , N, NR^{31} , O, e S, desde que as valências dos radicais CR^{30} , N, NR^{31} , O, e S sejam selecionados em uma combinação que resulte na formação de um anel de hetero-arila aromático completamente conjugado e deslocado que tem $4n+2$ “ π ” elétrons, uma seleção e/ou condição que pode ser prontamente verificada pelos versados na técnica da química orgânica.

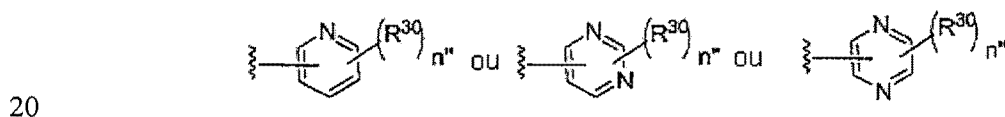
Em algumas modalidades de hAr^2 , cada R^{30} pode ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 e cada R^{31} pode ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 . As subclasses adequadas de radicais orgânicos C_1-C_4 incluem os radicais alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN, CO_2H , CHO , COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $NR^{21}R^{21'}$, SR^{21} , $S(O)R^{21}$, e SO_2R^{21} , sendo R^{21} e $R^{21'}$ alquilas independentemente selecionadas. Em algumas modalidades, cada R^{30} é independentemente

selecionado dentre o hidrogênio e um radical alquila ou alcoxila C_1-C_4 . Em algumas modalidades, cada radical R^{30} pode ser independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em algumas modalidades, cada grupo R^{30} é o hidrogênio. Nas estruturas hAr^2 listadas acima, R^{31} pode ser o hidrogênio ou um radical alquila C_1-C_4 , e em muitas modalidades, R^{30} é o hidrogênio.

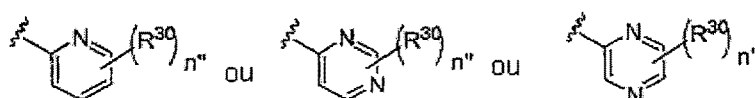
Em algumas modalidades da invenção, hAr^2 é um radical hetero-
arila de cinco membros que possui uma das estruturas exemplificativas mostradas abaixo:



Em muitas modalidades preferidas da invenção, hAr^2 é um radical hetero-arila de seis membros tal como um radical piridil, pirazinil, ou pirimidinil, sendo os radicais R^{30} independentemente selecionados dentre os radicais hidroxila, SH , NH_2 , um halogênio, uma alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN , CO_2H , CHO , COR^{32} , CO_2R^{32} , NHR^{32} , $NR^{32}R^{32'}$ ou SR^{32} , sendo R^{32} e $R^{32'}$ alquilas independentemente selecionadas. As estruturas exemplificativas para os radicais piridil, pirazinil, ou pirimidinil são mostradas abaixo:

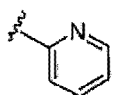


Em certas modalidades preferidas, hAr^2 é um radical 2-piridil, 2-pirazinil, ou 2-pirimidinil, como mostrado abaixo:



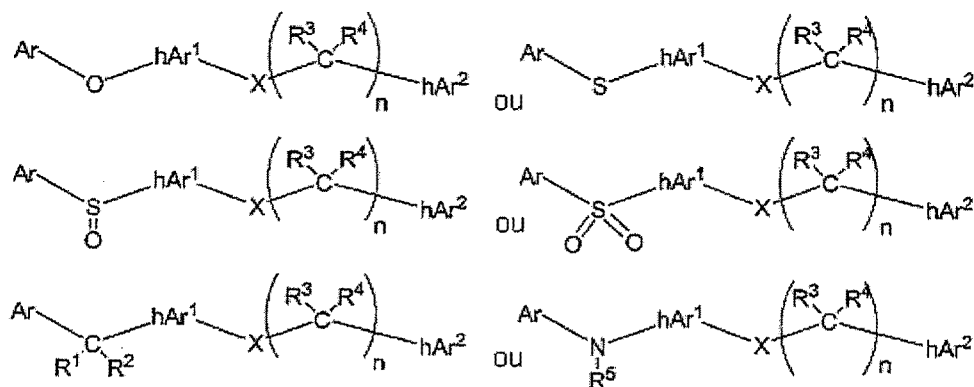
Em algumas modalidades, cada radical R³⁰ e/ou R^{30'} do radical hAr² é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em muitas modalidades, cada R³⁰ é o hidrogênio (ou seja, n'' é igual a zero).

Em muitas modalidades preferidas, hAr² é um radical 2-piridil não substituído, como mostrado abaixo:

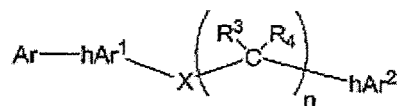


Os Grupos de Ligação X, Y e (CR₃R₄)

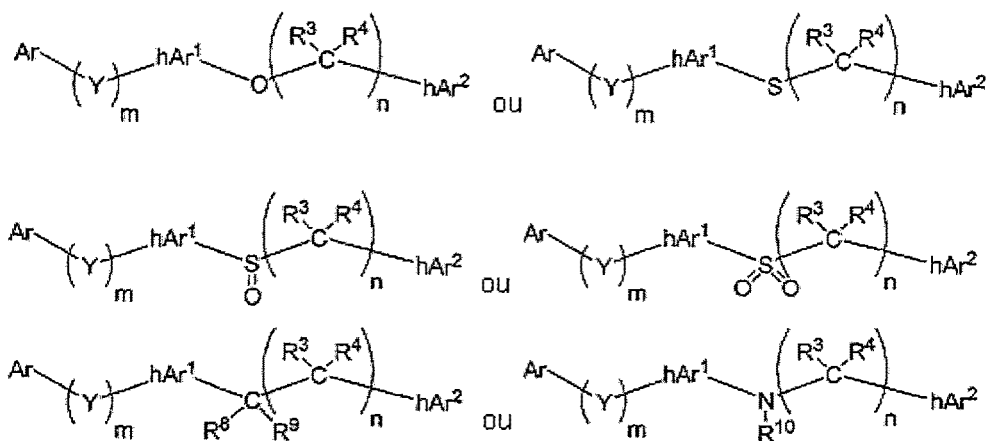
Como afirmado acima, os grupos de anel hAr¹, hAr² e Ar podem ser unidos por conectar ou ligar os grupos X, Y, e/ou CR³R⁴ como será agora mais bem descrito. Os grupos Ar e hAr¹ podem ser opcionalmente ligados (quando m = 1) por um átomo ou grupo divalente "Y" que conecta Ar e hAr¹. O grupo Y geralmente consiste em um átomo com uma ligação ao anel Ar e uma outra ligação ao radical hAr¹, e opcionalmente outros grupos substitutos, e podem possuir muitas estruturas que incluem mas não se limitam a O, S, S(O), SO₂, CR¹R², ou NR⁵, de modo a formar compostos de Fórmula (I) que possuem as seguintes estruturas:



Alternativamente, em muitas modalidades dos compostos da invenção, m=0, de modo que o grupo Y esteja ausente e os anéis Ar e hAr¹ sejam diretamente unidos/ligados um ao outro como mostrado abaixo:

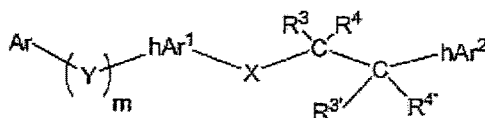


Diferentemente do grupo “Y”, o grupo “X” está tipicamente presente nos compostos de Fórmula (I), e é ligado ao grupo hAr^1 , e ao menos forma uma união ou uma ligação com o grupo de anel de hetero-arila CR^3R^4 e/ou hAr^2 . Mais uma vez, o grupo X geralmente compreende um átomo ou grupo divalente com uma ligação ao anel hAr^1 e uma outra ligação com os grupos CR^3R^4 e/ou hAr^2 de anel de hetero-arila, e opcionalmente outros grupos substitutos, de modo a formar uma ligação ou conexão entre os grupos de anel de hetero-arila hAr^1 e CR^3R^4 e/ou hAr^2 . O grupo X pode possuir muitas estruturas que incluem mas não se limitam a, O, S, S(O), SO_2 , CR^8R^9 , ou NR^{10} , de modo a formar compostos de Fórmula (I) que possuem as seguintes estruturas:

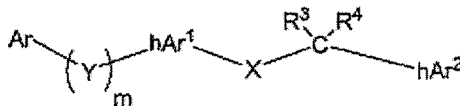


Em algumas modalidades, X é S, NH ou O, e em muitas modalidades preferidas, X é S.

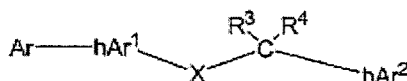
Finalmente, os grupos CR^3R^4 são grupos de conexão opcionais (ou seja, n pode ser igual a zero, um, dois, ou três) que são ligados ao grupo X e o unem ou o ligam ao anel de hetero-arila hAr^2 . Deve ser entendido que ao menos que haja uma indicação clara e contrária nas reivindicações, se houver mais do que um grupo CR^3R^4 em uma dada molécula, os substitutos R^3 e R^4 podem ser independentemente escolhidos para cada grupo CR^3R^4 presente. Em algumas modalidades, n é igual a 2, e resultaria em compostos que possuem a seguinte estrutura:



Em muitas modalidades, n é igual a 1, de modo a produzir um subgênero dos compostos de Fórmula (I) possuindo a estrutura:



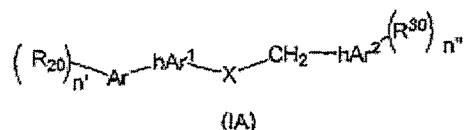
5 Em muitas modalidades, m é igual a zero e n é igual a 1, de modo a produzir um subgênero dos compostos de Fórmula (I) possuindo a estrutura:



Na discussão precedente, certos grupos substitutos R^1 - R^{10} foram definidos em associação a outras características dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I). De um modo geral, cada um dos grupos substitutos pode ser selecionado independentemente a partir dos outros grupos. Mais especificamente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 e R^9 podem ser independentemente selecionados dentre radicais ou grupos inorgânicos que incluem o hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH_2 , SH , ou um halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), ou um radical orgânico C_1 - C_4 . R^7 e R^{10} podem ser independentemente selecionados dentre o hidrogênio, hidroxila, ou um radical orgânico C_1 - C_4 . Os radicais orgânicos C_1 - C_4 adequados incluem mas não se limitam a certos subgêneros de radicais orgânicos tais como uma alquila, alcóxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN , CO_2H , CHO , COR^x , CO_2R^x , NHR^x , $\text{NR}^x\text{R}^{x'}$, SR^x , S(O)R^x , e $\text{S(O)}_2\text{R}^x$ sendo R^x uma alquila. Em algumas modalidades, os radicais orgânicos C_1 - C_4 são selecionados dentre os grupos NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, CO_2CH_3 , SEt , SCH_3 , metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi. Em muitas modalidades, um ou todos os R^1 - R^{10} são o hidrogênio.

Em certas modalidades preferidas dos compostos de hetero-arila ligada de Fórmula (I), m é igual a 0 (ou seja, o grupo Y está ausente), $n = 1$ e os grupos R^3 e R^4 são hidrogênios de modo a formar um grupo metileno simples que liga os anéis X e hAr^2 , e Ar , hAr^1 e hAr^2 são limitados a certos sistemas de anéis

aromáticos preferidos, para formar um subgênero preferido de composto de hetero-arila ligada que tem a Fórmula (IA) como mostrada abaixo:



na qual,

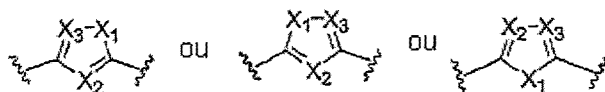
5 i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{20} é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ,

10 ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{30} é independentemente selecionado os grupos hidroxila, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ,

iii) X é NH, O, S, S(O), SO_2 ou CH_2 ,

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil, ou benzopirrolil;

v) hAr^1 possui a estrutura,



15

(1) X_1 é NH, O, ou S,

(2) X_2 é N ou CR^6 sendo R^6 o hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

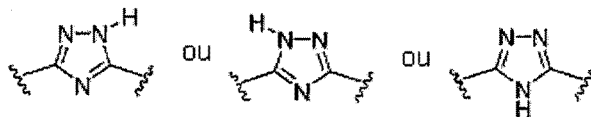
20 (3) X_3 é N ou CR^6 sendo R^6 o hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

vi) hAr^2 é um anel de piridil, pirazinil, ou pirimidinil.

Como é aparente a partir da revelação dos compostos de Fórmula (I) acima, o radical de anel hAr^1 é um subgênero He hetero-arilas de cinco membros, como definidas pelas seleção/identificação dos átomos, radicais ou grupos X_1 , X_2 , e X_3 . Em certos subgêneros mais estreitos, X_1 é NH. Em outros subgêneros mais estreitos, X_2 pode ser N ou CH, enquanto que X_3 é independentemente N ou CH. Em alguns subgêneros preferidos, X_2 e X_3 são N.

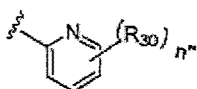
25

Em outros subgêneros preferidos, X1 é NH, e X2 e X3 são N, de modo que o anel hAr¹ resultante é um radical de anel de triazol que tem a estrutura mostrada abaixo:



na qual deve ser reconhecido que a tautomeria pode, ao menos sob algumas condições, resultar em uma mistura dos três grupos triazol nos compostos de Fórmula (IA).

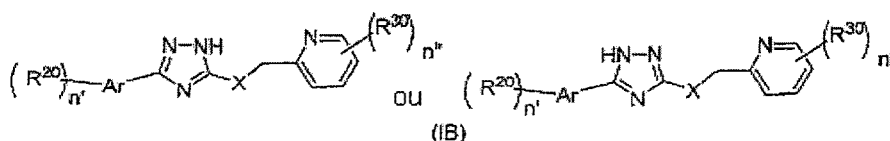
Adicionalmente, em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (IA), Ar é preferivelmente um radical fenil ou furanil, e o grupo X é S, NH, ou O, ou mais preferivelmente S ou O. Em algumas modalidades preferidas dos compostos de Fórmula (IA), Ar é preferivelmente um radical fenil ou furanil, e o grupo X é S, NH, ou O, ou mais preferivelmente S ou O. Em algumas modalidades preferidas dos compostos de Fórmula (IA), hAr² é um radical 2-piridinil que a estrutura:



na qual n'' é preferivelmente igual a 1 ou 0.

Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (IA), os radicais R²⁰ e/ou R³⁰ são independentemente selecionados dentre os radicais hidroxila, SH, NH₂, um halogênio, alquila, alcóxila, alcoxi-alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN, CO₂H, CHO, COR^x, CO₂R^x, NHR^x, NR^xR^{x'}, ou SR^x, sendo R^x uma alquila, ou ainda mais preferivelmente, os radicais R²⁰ e/ou R³⁰ são independentemente selecionados dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

Um outro subgênero preferido dos compostos de Fórmula (I) são os compostos de triazol de Fórmula (IB) mostrados abaixo:



na qual,

i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{20} é independentemente selecionado dentre hidroxila, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 selecionado dentre um radical alquila, alcoxila, alcoxi-
 5 alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN, CO_2H , CHO, COR^{21} , CO_2R^{21} , NHR^{21} , $NR^{21}R^{21'}$, ou SR^{21} , sendo R^{21} e $R^{21'}$ uma alquila;

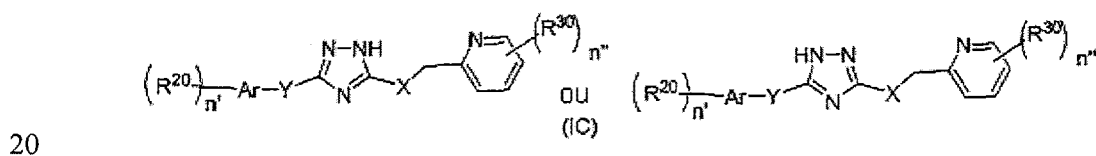
ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{30} é independentemente selecionado dentre hidroxila, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 selecionado dentre um radical alquila, alcoxila, alcoxi-
 10 alquila, hidroxialquila, haloalquila, CN, CO_2H , CHO, COR^{32} , CO_2R^{32} , NHR^{32} , $NR^{32}R^{32'}$, ou SR^{32} , sendo R^{32} e $R^{32'}$ uma alquila;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO_2 , ou CH_2 ;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, ou pirrolil,

15 ou um sal comestível desta.

Em ainda outras modalidades, a invenção se refere a um subgênero dos compostos de Fórmula (I) na qual hAr^1 é um anel de triazol, mas ambos os grupos de ligação X e Y estão presentes, como ilustrado pelos compostos de Fórmula (IC) mostrados abaixo:



sendo que,

i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{20} é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

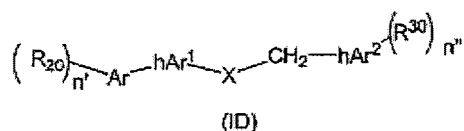
25 ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R^{30} é independentemente selecionado dentre os grupos OH, SH, NH_2 , um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO_2 , ou CR^8R^9 , sendo R^8 e R^9 independentemente selecionados dentre o hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH_2 ,
 30 um halogênio, ou um radical orgânico C_1-C_4 ;

iv) Y é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CR⁸R⁹, sendo R⁸ e R⁹ independentemente selecionados dentre o hidrogênio, oxigênio, hidroxila, NH₂, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

v) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, 5 tiofuranil, ou pirrolil, ou um sal comestível destes.

Em modalidades adicionais, a invenção se refere a um subgênero dos compostos de Fórmula (I) no qual hAr¹ é uma hetero-arila de seis membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, como ilustrado pelos 10 compostos de Fórmula (ID) mostrada abaixo:



e sendo que,

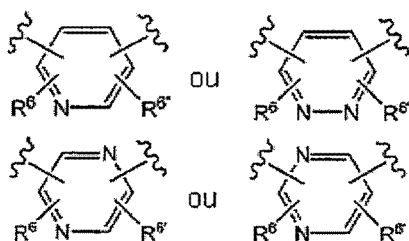
i) n' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R²⁰ é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH₂, um 15 halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

ii) n'' é igual a zero, um, dois, ou três, e cada R³⁰ é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, SH, NH₂, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄;

iii) X é NH, O, S, S(O), SO₂, ou CH₂;

iv) Ar é um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, 20 tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil, ou benzopirrolil;

v) hAr¹ possui a estrutura:

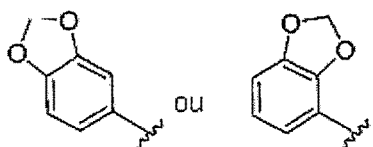


na qual R⁶ e R^{6'} são independentemente selecionados dentre o 25 hidrogênio, um halogênio, ou um radical orgânico C₁-C₄, e

vi) hAr² é um anel de piridil, pirazinil, ou pirimidinil.

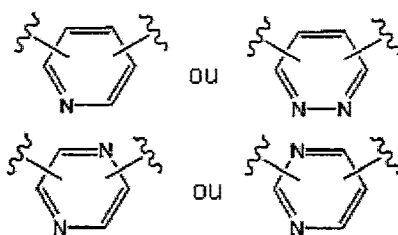
Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (ID), Ar é um anel de fenil, n' é igual a um ou dois, e cada R₂₀ é independentemente selecionado dentre os grupos metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, e etoxi. Em outras modalidades dos compostos de Fórmula (ID),

- 5 Ar é um anel de fenil que compreende um anel de alquilenodioxo fundido a ele, tais como grupos Ar que possuem a estrutura:

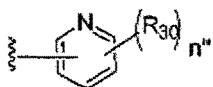


- Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (ID), Ar é um anel de furanil, n' é igual a um ou dois, e cada R₂₀ é independentemente selecionado dentre os grupos metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, e etoxi.

Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (ID), hAr1 é um radical piridil, pirazinil, piridazinil, ou pirimidinil que possui a estrutura:

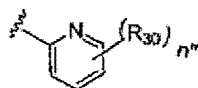


- 15 Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (ID), hAr2 é um radical piridil opcionalmente substituído que tem a estrutura:



- na qual cada R³⁰, caso esteja presente, é independentemente selecionado dentre os grupos hidroxila, flúor, cloro, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂CH₃, SEt, SCH₃, metil, etil, isopropil, trifluorometil, metoxi, etoxi, isopropoxi, e trifluorometoxi.

Preferivelmente, o radical piridinil é um radical 2-piridinil que possui a estrutura:



Em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I) e de seus subgêneros (IA), (IB), (IC) e (ID) relevados acima, os compostos de hetero-arila ligada são preferivelmente formulados como “pequenas moléculas” em comparação com muitas moléculas biológicas, e podem ter uma variedade de limitações em seu tamanho físico absoluto total, peso molecular, e características físicas, de modo que eles possam ser ao menos relativamente solúveis em meios aquosos, e tenham um tamanho apropriado para efetivamente se ligarem aos receptores de sabor heterodiméricos T1R1/T1R3.

Conseqüentemente, em muitas modalidades dos compostos de Fórmula (I) e/ou de seus vários subgêneros, o peso molecular dos compostos de Fórmula (I) deve ser menor do que aproximadamente 800 gramas por mol, ou em modalidades adicionais relacionadas menor do que aproximadamente 700 gramas por mol, 600 gramas por mol, 500 gramas por mol, 450 gramas por mol, 400 gramas por mol, 350 gramas por mol, ou 300 gramas por mol. De modo semelhante, os compostos de Fórmula (I) podem ter faixas preferidas de peso molecular, tal como por exemplo a partir de aproximadamente 175 até aproximadamente 500 gramas por mol, a partir de aproximadamente 200 até aproximadamente 450 gramas por mol, a partir de aproximadamente 225 até aproximadamente 400 gramas por mol, a partir de aproximadamente 250 até aproximadamente 350 gramas por mol.

O peso molecular e/ou o caráter hidrofílico dos compostos podem ser também modificados pela introdução de limites no número átomos de carbono nos compostos da invenção. Assim, em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) têm entre 10 e 22 átomos de carbono, ou alternativamente entre 12 e 20 átomos de carbono.

Além disso, é desejável que os compostos de Fórmula (I) e seus subgêneros e espécies tenham polaridade e/ou grupos funcionais suficientes de modo que eles sejam ao menos relativamente solúveis em fluidos biológicos aquosos, tais como a saliva. Um indicador bem conhecido de tal solubilidade em

água é o $\log_{10}$ do coeficiente de partição de um dado composto entre o *n*-octanol e a água, um parâmetro que pode ser prontamente e rapidamente estimado através de cálculos feitos por computador a partir da estrutura do composto por modernos pacotes de softwares de química, de modo que “projetar” compostos com uma suficiente solubilidade em água estimada não requer tipicamente nestes tempos modernos a real síntese dos compostos, embora a confirmação experimental da solubilidade em água dos compostos é desejável uma vez que compostos candidatos promissores tenham sido sintetizados. Desta forma, em algumas modalidades da invenção, o $\log_{10}$ do coeficiente de partição do composto entre o *n*-octanol e a água é menor do que 5,5; preferivelmente menor do que 5,0; ou menor do que 4,5.

Para as diversas modalidades e/ou subgêneros dos compostos de Fórmula (I), é aqui especificamente previsto que qualquer um dos subgêneros e/ou espécies de compostos de Fórmula (I) descritos abaixo podem, seja em sua forma específica ou como um sal aceitável em termos comestíveis, ser combinados em uma quantidade eficaz com um produto comestível ou um precursor deste através dos processos e/ou métodos descritos aqui em outras partes, ou por quaisquer processos que seriam aparentes aos versados na técnica para a preparação de produtos comestíveis e/ou medicinais ou de precursores destes, de modo a formar um produto comestível de sabor *umami* modificado, ou um precursor deste.

Composições Aceitáveis em Termos Comestíveis, Sais destas, e/ou Composições Comestíveis

Muitos dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) ou de seus vários subgêneros enumerados compreendem grupos acídicos ou básicos, com o resultado de que estes grupos acídicos ou básicos podem ser neutralizados por ácidos ou bases correspondentes aceitáveis em termos comestíveis para formar sais comestíveis, e os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados na forma de sais aceitáveis em termos comestíveis, muitos dos quais foram reconhecidos como GRCS (de um modo geral reconhecidos como seguros).

Adicionalmente, dependendo do caráter acídico ou básico (“pH”) das composições comestíveis nas quais os compostos de Fórmula (I) são

formulados, eles podem estar presentes como sais que preferivelmente são sais aceitáveis em termos comestíveis. Os compostos de Fórmula (I) contendo grupos substitutos acídicos, tais como os ácidos carboxílicos, tenderão (a um pH fisiológico neutro) a estarem presentes em solução na forma de carboxilatos aniônicos, e portanto irão nas modalidades preferidas conter um cátion associado aceitável em termos comestíveis e/ou farmacêuticos, muitos dos quais são conhecidos por aqueles versados na técnica. Tais cátions aceitáveis em termos comestíveis incluem os cátions de metal alcalino (cátions de lítio, sódio, e potássio), cátions de metal alcalino terroso (magnésio, cálcio e similares), ou amônio (NH_4^+) ou cátions amônio organicamente substituídos tais como os cátions (R-NH_3^+).

Os compostos de Fórmula (I) que contém grupos substitutos básicos, tais como os grupos amina ou de anéis heterocíclicos compreendendo átomos de nitrogênio, tenderão (em um pH fisiológico próximo ao neutro, ou com o pH ácido comum em muitos alimentos) a estar de fato presentes em solução na forma de grupos amônio catiônicos, e conseqüentemente irão nas modalidades preferidas possuir um ânion associado aceitável em termos comestíveis, muitos dos quais são conhecidos por aqueles versados na técnica. Tais grupos aniônicos aceitáveis em termos comestíveis incluem a forma aniônica de uma variedade de ácidos carboxílicos (acetatos, citratos, tartratos, sais aniônicos de ácidos graxos, *etc.*), haletos (especialmente flúores ou cloros), nitratos, fosfatos, sulfatos, e similares.

Os compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) e seus vários subgêneros, e seus sais, devem preferivelmente ser aceitáveis em termos comestíveis, ou seja, considerados adequados para consumo em alimentos ou bebidas a partir da perspectiva de conferir às composições comestíveis não modificadas um sabor *umami* melhorado e/ou mais prazeroso, e que não sejam significativamente tóxicos nem causem efeitos farmacológicos ou toxicológicos desagradáveis ou indesejáveis em um animal ou em um ser humano nas concentrações tipicamente baixas em que são empregados como agentes flavorizantes para as composições comestíveis.

O método típico de se demonstrar que um composto flavorizante é aceitável em termos comestíveis é submeter o composto a teste e/ou avaliação por um Painel de Especialistas da Associação de Fabricantes de Sabores e Extratos e declará-los como “De um Modo Geral Reconhecidos como Seguros” (GRCS). O processo de avaliação FEMA/GRCS para compostos flavorizantes é complexo, porém bem conhecido pelos versados nas técnicas de preparação de produtos alimentícios, como é discutido por Smith, *et al.* em um artigo intitulado “Substâncias Flavorizantes GRCS 21”, *Food Technology*, 57(5), pgs. 46-59, Maio de 2003, cujo conteúdo completo é aqui incorporado como referência.

Quando avaliado pelo processo FEMA/GRCS, um novo composto flavorizante é tipicamente testado para quaisquer efeitos tóxicos adversos em ratos de laboratório quando dados de comer a ratos por ao menos aproximadamente 90 dias em uma concentração pelo menos 100 vezes mais alta, ou 1000 vezes, ou mais altas ainda do que a máxima concentração permissível proposta do composto em uma categoria particular de produtos alimentícios sendo considerados para aprovação. Por exemplo, tais testes dos compostos de Fórmula (I) poderiam envolver a combinação do composto com comida de rato e dando-a de comer a ratos de laboratório tais como os ratos Crl:CD(SD)IGS BR, em uma concentração de aproximadamente 100 miligramas/kilograma de peso corporal/dia por 90 dias, e então sacrificando e avaliando os ratos, e utilizando os diversos procedimentos de testes médicos conhecidos para demonstrar que o composto de Fórmula (I) não causa efeitos tóxicos adversos nos ratos.

Os compostos de Fórmula (I) não são, pelo menos na maioria das modalidades, atualmente conhecidos por terem atividades farmacêuticas ou biológicas para o tratamento de doenças em animais ou seres humanos, ou por terem a intenção de serem administrados ou comercializados agentes farmacêuticamente ativos. Os compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) e seus vários subgêneros podem, ainda assim, em algumas modalidades, serem utilizados e comercializados como flavorizantes para a modificação ou a melhora do sabor de certos tipos de composições “farmacêuticas” ou “neutraceuticas”, tais como composições comestíveis enriquecidas com vitaminas, e tais como sopas; e em muitas destas modalidades os compostos da presente invenção

seriam freqüentemente formulados em combinação com o GMS ou com outros compostos flavorizantes de sabor *umami*, para acentuar o sabor *umami* de tais composições neutracêuticas.

5 Tendo em vista a discussão acima, caso já tenha sido descoberto ou posteriormente se descubra que um ou mais dos compostos de Fórmula (I) ou de composições farmacêuticas destes é conhecido e/ou tenha atividade farmacêutica ou biológica para o tratamento de doenças, então com relação a reivindicações de métodos para a modificação do sabor *umami* de composições comestíveis que abrangam a utilização de tais compostos, e com relação a reivindicações de
10 composições comestíveis derivadas dos métodos anteriormente mencionados, as modalidades adicionais de tais métodos ou de tais composições comestíveis associadas à presente invenção podem incluir uma alusão de que os métodos e as composições aqui reivindicadas devem também conter o GMS.

Os Compostos da Invenção como Promotores do Sabor *Umami*

15 Os compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula e seus vários compostos subgêneros e espécies, como descritos acima têm a intenção de serem compostos flavorizantes ou modificadores ou produtos comestíveis de sabor *umami*. Como é evidente a partir dos Exemplos daqui, muitos compostos de Fórmula (I) são agonistas de um receptor hT1R1/hT1R3 do sabor “*umami*”, pelo
20 menos em concentrações de aproximadamente 100 μ M ou menos. Sendo assim, muitos dos compostos de amida de Fórmula (I) possuem um sabor *umami* significativo independentemente da presença ou ausência de GMS, e conseqüentemente podem ter utilidade como flavorizantes ou promotores do sabor *umami* independentes.

25 No entanto, é preferível que se utilize tais flavorizantes artificiais o menos possível, de modo a minimizar tanto o custo como quaisquer indesejáveis efeitos colaterais à saúde através da administração dos compostos de Fórmula (I) em altos níveis de concentração. Sendo assim, é desejável testar os compostos de Fórmula (I) quanto às suas eficácias como agonistas de receptores de sabor em
30 baixos níveis de concentração, de modo que se identifique os melhores e mais eficientes compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I). Como foi divulgado em WO 03/001876, e na Publicação de Patente U.S. 2003-0232407 A1, que é

aqui incorporada como referência, e de acordo com a descrição daqui abaixo, existem atualmente procedimentos laboratoriais para medir as atividades agonistas de compostos para os receptores do sabor “*umami*” hT1R1/hT1R3. Tais métodos de medição medem tipicamente a “ Ec_{50} ”, isto é, a concentração na qual o composto causa 50% de ativação do receptor relevante.

Preferivelmente, os compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) que são modificadores do sabor *umami* têm uma Ec_{50} para os receptores hT1R1/hT1R3 menor do que aproximadamente 10 μ M. Mais preferivelmente, tais compostos têm uma Ec_{50} para os receptores hT1R1/hT1R3 menor do que aproximadamente 5 μ M, 3 μ M, 2 μ M, 1 μ M, ou 0,5 μ M.

Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) são moduladores ou promotores do sabor *umami* da atividade agonista do glutamato monossódico para um receptor hT1R1/hT1R3. É descrito aqui abaixo um procedimento de avaliação para as assim chamadas razões Ec_{50} , isto é, para dissolver um composto de Fórmula (I) em água contendo GMS, e medir o grau em que o composto de amida reduz a quantidade de GMS necessária para ativar 50% dos receptores hT1R1/hT1R3 disponíveis. Preferivelmente, os compostos de Fórmula (I), quando dissolvidos em uma solução aquosa compreendendo aproximadamente 1 μ M do composto de hetero-arila ligada irá reduzir a Ec_{50} do glutamato monossódico para um receptor hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293-G α 15 em ao menos 50%, ou seja, o composto terá uma Ec_{50} de ao menos 2,0; ou preferivelmente de 3,0; 5,0; ou 7,0.

As avaliações identificadas acima são úteis na identificação dos compostos de Fórmula (I) mais potentes quanto às propriedades modificadoras ou promotoras do sabor *umami*, e acredita-se que os resultados de tais exames se correlacionam bem com a percepção real do sabor *umami* em animais e seres humanos, mas em última instância os resultados das avaliações podem ser confirmados, ao menos quanto aos mais potentes compostos de Fórmula (I), por testes do gosto humano. Tais experimentos de testes do gosto humano podem ser bem quantificados e controlados através da gustação dos compostos candidatos em soluções aquosas, em comparação com soluções aquosas de controle, ou

alternativamente através da gustação dos compostos das invenções em composições alimentícias reais.

5 Desta forma, para que se identifique o mais potente dentre os agentes ou modificadores do sabor *umami*, uma solução de água compreendendo uma quantidade modificadora do sabor *umami* de qualquer composto de hetero-
arila de Fórmula (I) particular ou de um de seus subgêneros, deve ter um gosto *umami* de acordo com o julgamento da maioria de um painel com ao menos oito participantes humanos de testes do gosto.

10 Assim, para que se identifique o mais potente dentre os promotores do sabor *umami*, uma solução aquosa, compreendendo uma quantidade modificadora do sabor *umami* de um composto de Fórmula (I) e 12 mM de glutamato monossódico, teria um gosto *umami* aumentado em comparação com uma solução aquosa de controle compreendendo 12 mM de glutamato monossódico, conforme determinado pela maioria de um painel de ao menos oito
15 participantes humanos de testes do gosto. Preferivelmente, para que se identifique o mais potente dentre os promotores do sabor *umami*, uma solução aquosa compreendendo uma quantidade modificadora do sabor *umami* (preferivelmente aproximadamente 30, 10, 15, ou 12 ppm) do composto de Fórmula (I) e 12 mM de glutamato monossódico terá um gosto *umami*
20 aumentado em comparação com uma solução aquosa de controle compreendendo 12 mM de glutamato monossódico e 100 µM de inosina monofosfato, conforme determinado pela maioria de um painel de ao menos oito participantes humanos de testes do gosto.

25 **Utilização dos Compostos de Fórmula (I) para Preparar Composições Comestíveis**

Os sabores, modificadores de sabor, agentes flavorizantes, promotores de sabor, agentes flavorizantes e ou promotores do sabor *umami*, preparados a partir dos compostos de Fórmula (I) e de seus vários compostos subgêneros espécies daqui, e de seus sais aceitáveis em termos comestíveis, e das
30 composições destes, possuem aplicações em comidas, bebidas e em outras composições comestíveis nas quais compostos de sabor *umami*, especialmente o GMS, MFI, ou MFG sejam convencionalmente utilizados.

Os técnicos com habilidade neste campo de preparação e venda de composições comestíveis (por ex., comidas ou bebidas comestíveis, ou precursores ou modificadores dos sabores destes) estão bem conscientes de que há uma grande variedade de classes, subclasses e espécies de composições comestíveis, e se utilizam de termos bem sabidos e reconhecidos neste campo para se referirem às composições comestíveis enquanto se prestam a preparar e vender várias destas composições comestíveis. Tais lista de termos deste campo técnico são enumerados abaixo, e é especificamente previsto aqui que os vários subgêneros e espécies dos compostos de Fórmula (I) poderiam ser utilizados para modificar ou acentuar os sabores *umami* da seguintes lista de composições comestíveis, sejam sozinhos ou em quaisquer combinações razoáveis ou misturas deles:

Um ou mais dentre um ou mais produtos de confeitaria, chocolate de confeitaria, tabletes, chocolates recheados, pacotes de doces, pacotes sortidos, pacotes sortidos convencionais, bombons miniaturizados, chocolate sazonal, chocolate com brinquedos, doces alfajor, outros produtos de chocolate de confeitaria, doces de menta, doces de menta convencionais, doces de menta fortes, doces cozinhados, pastilhas, gomas, gomas de mascar, goma açúcarada, goma sem açúcar, goma funcional, chiclete, pão, pão industrial/empacotado, pão artesanal/não empacotado, massas recheadas, bolos, bolos industriais/empacotados, bolos artesanais/não empacotados, bolachas, biscoitos cobertos com chocolate, biscoitos de sanduíche, biscoitos recheados, biscoitos de sabor *umami* e cream crackers, substitutos de pão, cereais matinais, cereais instantâneos, cereais matinais família, sucrilhos, cereais de aveia, outros cereais instantâneos, cereais matinais infantis, cereais quentes, sorvete, picolé, sorvete de porção simples feito com leite, sorvete de porção simples feito com água, sorvete de múltiplos pacotes feito com leite, sorvete de múltiplos pacotes feito com água, sorvete caseiro, sorvete caseiro feito com leite, sobremesas de sorvete, sorvete de fábrica, sorvete caseiro feito com água, iogurte congelado, sorvete artesanal, produtos derivados do leite, leite, leite fresco/pasteurizado, leite fresco/pasteurizado integral, leite fresco/pasteurizado semi-desnatado, leite longa vida/uht, leite de cabra, leite condensado/evaporado, leite condensado/evaporado

comum, leite funcional, com sabores e outros leites condensados, bebidas lácteas com sabores, bebidas lácteas com sabores derivados do leite apenas, bebidas lácteas com sabores e sucos de frutas, leite de soja, bebidas lácteas azedas, bebidas derivadas de leite fermentado, pós de leite para café, leite em pó, bebidas

5 lácteas com sabores em forma de pó, nata, queijo, queijo processado, pasta de queijo processado, queijo processado que não seja pasta, queijo não processado, pasta de queijo não processado, queijo duro, queijo duro empacotado, queijo duro não empacotado, iogurte, iogurte comum/natural, iogurte com sabores, iogurte com frutas, iogurte probiótico, iogurte de beber, iogurte de beber

10 convencional, iogurte de beber probiótico, sobremesas frias e não perecíveis, sobremesas derivadas do leite, sobremesas derivadas da soja, lanches frios, *fromage frais* e queijo quark, *fromage frais* e queijo quark de sabor *umami*, lanches de sabor doce e *umami*, lanches de frutas, salgadinhos, chips, batatas fritas, lanches de extrusão, chips de tortilla/milho, pipoca, pretzels, nozes, outros

15 lanches de sabor doce e *umami*, barras de lanche, barras de granola, barras de café da manhã, barras energéticas, barras de frutas, outras barras de lanche, produtos substitutos de carne, produtos dietéticos, bebidas dietéticas, refeições instantâneas, refeições instantâneas enlatadas, refeições instantâneas congeladas, refeições instantâneas ressecadas, refeições instantâneas refrigeradas, temperos

20 de jantar, pizza congelada, pizza resfriada, sopa, sopa enlatada, sopa desidratada, sopa instantânea, sopa resfriada, sopa uht, sopa congelada, massas, massas enlatadas, pastas ressecadas, massas refrigeradas/frescas, macarrões, macarrão convencional, macarrão instantâneo, macarrão instantâneo de tigela, macarrão instantâneo de pacote, macarrão refrigerado, macarrão de lanche, comida

25 enlatada, carne enlatada e produtos de carne, peixe/fruto do mar enlatado, vegetais enlatados, tomates enlatados, feijões enlatados, fruta enlatada, refeições prontas enlatadas, sopa enlatada, massas enlatadas, outros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne vermelha processada congelada, carne de frango processada congelada, carne de peixe/frutos do mar processada congelada,

30 vegetais processados congelados, substitutos de carne congelados, batatas congeladas, batatas fritas ao forno, produtos de padaria congelados, outros produtos de batatas ao forno, batatas congeladas que não são ao forno,

sobremesas congeladas, refeições prontas congeladas, peixe/fruto do mar congelado, peixe/fruto do mar refrigerado, peixe refrigerado processado, óleos e gorduras, azeite de oliva, óleos vegetais e de sementes, gorduras cozinhadas, manteiga, margarina, pastas de óleos e gorduras, pastas de óleos e gorduras funcionais, molhos, pastas de tomate e purês, caldos de carne desidratados, caldos desidratado, grânulos de *gravy*, *fonds de cuisine* líquidos, ervas e especiarias, temperos fermentados, temperos baseados em soja, temperos de massas, temperos molhados, temperos de pós/condimentos ressecados, catchupe, maionese, maionese regular, mostarda, molhos de salada, molhos de salada regulares, molhos de salada desnatados, vinagres, molhos, produtos fermentados, outros temperos, molhos e condimentos, comida de bebê, fórmula de leite, fórmula de leite convencional, fórmula de leite para suplementar o leite materno, fórmula de leite para bebês, fórmula de leite não alérgico, comida de bebê preparada, comida de bebê ressecada, outras comidas de bebê, pastas, geléias e conservantes, mel, coberturas de chocolate, pastas baseadas em castanhas e nozes, e pastas baseadas em levedura.

Preferivelmente, os compostos de Fórmula (I) podem ser utilizados para modificar ou promover o sabor *umami* de um ou mais dos seguintes subgêneros de composições comestíveis: produtos de confeitaria, produtos de padaria, sorvetes, derivados do leite, lanches de sabor *umami*, barras de lanche, produtos substitutos de refeição, refeições prontas, sopas, massas, macarrões, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, óleos e gorduras, comidas para bebês, ou pastas, ou uma mistura destes.

Em geral, uma composição passível de ser ingerida será produzida contendo uma quantidade suficiente de ao menos um composto dentro do escopo da Fórmula (I) ou de seus vários subgêneros aqui descritos acima para produzir uma composição que tenha as características de gosto ou sabor tais como as características do sabor “*umami*”.

Tipicamente, ao menos uma quantidade moduladora do sabor *umami*, de um ou mais dos compostos de Fórmula (I) será adicionada ao produto comestível, de modo que o produto comestível de sabor *umami* modificado

possua um gosto *umami* acentuado em comparação com o produto comestível preparado sem o composto de Fórmula (I), de acordo com o julgamento de seres humanos ou de animais em geral, ou no caso de testes de formulações, de acordo com o julgamento da maioria de um painel de ao menos oito participantes

5 humanos de testes do gosto, através de procedimentos aqui descritos em outras partes.

A concentração de agente flavorizante de sabor *umami* necessária para modular ou melhorar o sabor do produto ou composição comestível irá, evidentemente, variar dependendo de muitas variáveis, inclusive do tipo

10 específico de composição de ingestão, de quais compostos de sabor *umami* já estiverem presentes e das concentrações destes, da quantidade de GMS já presente, e do efeito promotor do composto particular em tais compostos de sabor *umami*. Como se pode notar, uma aplicação significativa dos compostos de Fórmula (I) é para a modulação (indução, promoção ou inibição) de sabores

15 *umami* ou de outras propriedades de sabor de outros flavorizantes de sabor *umami* naturais ou sintéticos, em especial o GMS. Uma ampla faixa de concentrações dos compostos de Fórmula (I) podem ser empregadas para providenciar esta promoção do sabor *umami*, isto é, de aproximadamente 0,001 ppm até aproximadamente 100 ppm; ou faixas adicionais mais estreitas de

20 aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm; de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm; de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 ppm; de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm; de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

Exemplos de comidas e bebidas nos quais os compostos de acordo com a invenção podem ser incorporados incluem a título de exemplo a Categoria

25 de Sopas Úmidas, a Categoria de Alimentos Desidratados e Culinários, a Categoria de Bebidas, a Categoria de Alimentos Congelados, a Categoria de Lanches, e condimentos e misturas de condimentos.

A “Categoria de Sopas Úmidas” significa sopas úmidas/líquidas

30 independentemente da concentração ou do recipiente, inclusive sopas congeladas. Para os propósitos desta definição sopas significam um alimentos preparado a partir de carne vermelha, frango, peixe, vegetais, grãos, frutas e outros

ingredientes, preparados em um líquido que pode incluir pedaços visíveis de alguns ou de todos estes ingredientes. Pode ser transparente (como um caldo) ou consistente (como um creme), em forma suave, em forma de um purê, ou mastigável, pronto para servir, semi-condensado ou condensado e pode ser
 5 servido quente ou frio, como uma entrada ou como um prato principal de uma refeição ou como um lanche entre refeições (engolido como uma bebida). A sopa pode ser utilizada como um ingrediente para a preparação de outros componentes de refeições e podem ser desde caldos (*consommé*) até molhos (sopas baseadas em cremes ou em queijos).

10 A “Categoria de Alimentos Desidratados e Culinários” significa: i) Produtos auxiliares de preparação de alimentos tais como: pós, grãos, pastas, produtos líquidos concentrados, incluindo caldos concentrados, caldos e produtos semelhantes a caldos em forma de cubos comprimidos, em forma de tabletes ou em pó, os quais são vendidos separadamente como um produto acabado ou como
 15 um ingrediente incluso em um produto, molhos e misturas de receitas (independentemente da tecnologia); (ii) Produtos de refeição instantânea tais como: sopas desidratadas ou liofilizadas, incluindo misturas de sopas desidratadas, sopas instantâneas desidratadas, sopas prontas para cozinhar desidratadas, preparações desidratadas ou frescas de pratos prontos, refeições e
 20 entradas incluindo massas, pratos de batata e arroz; e (iii) Produtos auxiliares de refeições tais como: condimentos, temperos, molhos de salada, coberturas de salada, pastas e patês, pães, misturas de massas, pães frescos, molhos de churrasco, misturas de receitas líquidas, concentrados, molhos ou misturas de molhos, incluindo misturas de receitas para saladas, vendidos como um produto
 25 acabado ou como um ingrediente incluso em um produto, sejam desidratados, líquidos, ou congelados.

A “Categoria de Bebidas” significa bebidas, misturas e concentrados de bebidas, incluindo mas não se limitando a, bebidas alcoólicas e não alcoólicas prontas para beber e na forma de pós secos.

30 Outros exemplos de comidas e bebidas nos quais os compostos de acordo com a invenção podem ser incorporados incluídos como exemplos são as bebidas gasosas ou não gasosas, por ex., refrigerantes, sucos de frutas ou

vegetais, bebidas alcoólicas e não alcoólicas, produtos de confeitaria, por ex., bolos, bolachas, biscoitos, tortas, doces, gomas de mascar, gelatinas, sorvetes, *sorbets*, pudins, geléias, molhos de salada, e outros condimentos, cereais e outros alimentos matinais, frutas e molhos de frutas enlatados, e similares.

5 Adicionalmente, os compostos tratados podem ser utilizados em preparações de sabores a serem adicionadas a comidas e bebidas. Em situações preferidas a composição irá compreender um outro modificador de sabor ou do gosto tal como um flavorizante de sabor *umami*.

Assim, em algumas modalidades, as invenções se referem a
10 métodos para modular o sabor *umami* de um produto comestível compreendendo:

- a) o provimento de ao menos um produto comestível, ou de um precursor deste, e
 - i. a combinação do produto comestível ou precursor deste com
ao menos uma quantidade moduladora do sabor *umami* de ao menos um
15 composto de Fórmula (I) ou qualquer um de seus subgêneros, ou com um sal aceitável em termos comestíveis destes, de modo a formar um produto comestível modificado.

A invenção também se refere aos produtos comestíveis modificados produzidos por tais processos, e por processos similares para a produção de
20 produtos comestíveis bem conhecidos pelos técnicos com habilidade neste campo, especialmente se tais composições compreendem o GMS, e o composto é empregado como promotor do sabor *umami* do GMS também presente na composição.

Os compostos de amida de Fórmula (I) e seus vários subgêneros
25 podem ser combinados ou aplicados aos produtos comestíveis ou medicinais ou precursores destes de quaisquer das inúmeras maneiras conhecidas por cozinheiros ao redor do mundo, ou pelos produtores de produtos comestíveis ou medicinais. Por exemplo, os compostos de Fórmula (I) poderiam ser dissolvidos ou dispersos em qualquer um dos diversos líquidos, sólidos, ou outros portadores
30 conhecidos, tais como a água em pH neutro, ácido ou básico, sucos de frutas ou de vegetais, vinagre, aceitáveis em termos comestíveis, temperos, cerveja, vinho, emulsões naturais de água/gordura tais como o leite ou o leite condensado, óleos

e frituras comestíveis, ácidos graxos, certos oligômeros de propileno glicol de baixo peso molecular, ésteres de gliceril de ácidos graxos, e dispersões ou emulsões de tais substâncias hidrofóbicas em meios aquosos, sais tais como o cloreto de sódio, farinhas vegetais, solventes tais como o etanol, diluentes sólidos comestíveis tais como pós vegetais ou farinhas, e similares, e então combinados com precursores dos produtos comestíveis ou medicinais, ou aplicados diretamente aos produtos comestíveis ou medicinais.

Preparação dos Compostos de Hetero-arilas Ligadas de Fórmula (I)

Os materiais iniciais utilizados na preparação dos compostos da invenção, isto é, as várias subclasses e espécies estruturais dos compostos dos precursores sintéticos dos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I), especialmente os ácidos carboxílicos os ácidos benzóicos orgânicos, isocianatos, e as várias aminas, anilinas, aminoácidos, etc., são freqüentemente compostos conhecidos, ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos e descritos na literatura, ou estão disponíveis comercialmente a partir de várias fontes bem conhecidos pelos técnicos com habilidade neste campo, tais como, por exemplo, *Sigma-Aldrich Corporation* de St. Louis, Missouri EUA e suas subsidiárias *Fluka* e *Riedel-de Haen*, em seus vários outros escritórios ao redor do mundo, e outros fornecedores químicos bem conhecidos tais como a *Fisher Scientific*, *TCI America* da Filadélfia, PA, *ChemDiv* de San Diego, CA, *Chembridge* de San Diego, CA, *Asinex* de Moscou, Rússia, *SPECS/BIOSPECS* da Holanda, *Maybridge* de Cornwall, Inglaterra, *TimTec* da Rússia, *Coingenex* do Sul de São Francisco, CA, e *ASDI Biosciences* de Newark, DE.

É reconhecido que o técnico habilidoso neste campo da química orgânica pode prontamente realizar a síntese de muitos materiais iniciadores e manipulações subseqüentes sem auxílios adicionais, ou seja, este bem dentro do alcance e da prática do técnico habilidoso a realização de muitas manipulações desejadas. Estas incluem a redução de compostos de carbonila aos seus correspondentes alcoóis, oxidações, acilações, substituições aromáticas, tanto eletrofílicas como nucleofílicas, eterificações, esterificação, saponificação, nitrações, hidrogenações, aminação redutoras e similares. Estas manipulações são

discutidas em textos convencionais tais como *Advanced Organic Chemistry de March* (3a Edição, 1985, *Wiley-Interscience, New York*), *Reagents for Organic Synthesis* de Feiser e Feiser, e nos vários volumes e edições de *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), e similares. Muitos métodos genéricos para a preparação de materiais iniciadores compreendendo anéis de arila, hetero-arila heterocíclicos diversamente substituídos (os precursores de Ar, hAr¹ e hAr²) podem ser encontrados em *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), cujos vários volumes e edições estão disponíveis em Georg Thieme Verlag, Stuttgart. As divulgações integrais dos tratados citados acima são aqui incorporadas como referências em suas totalidades para os seus ensinamentos com relação a métodos para a síntese de compostos orgânicos e seus precursores.

O técnico habilidoso irá também rapidamente notar que certas reações são mais bem realizadas quando outra funcionalidade é mascarada ou protegida na molécula, assim evitando quaisquer reações colaterais indesejáveis e/ou aumentando a produtividade da reação. Frequentemente, o técnico habilidoso utiliza grupos protetores para alcançar tais produtividades aumentadas ou para evitar as reações indesejadas. Estas reações são encontradas na literatura e estão também bem dentro do escopo de um técnico habilidoso. Exemplos de muitas dessas manipulações podem ser encontrados, por exemplo, em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, por T. Greene e P. Wuts, 3ª Edição, *John Wiley & Sons* (1999).

As seguintes abreviaturas utilizadas nos exemplos aqui em outras partes possuem os significados indicados:

- CH₃CN = Acetonitrila
- CHCl₃ = Clorofórmio
- DIC = N,N'-Diisopropilcarbodiimida
- DIPEA = Diisopropiletilamina
- DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina
- DMF = N,N-dimetilformamida
- EDCI=1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreídrica
- DCM = Diclorometano
- ESIMS = espectometria de massa de espalhamento de elétrons

- ET₃N = trietilamina
 EtOAc = etil acetato
 EtOH = Alcool Etílico
 Fmoc = N-(9-fluorenilmetoxycarbonil-)
 5 HCl = ácido Hidroclorídrico
 H₂SO₄ = ácido Sulfúrico
 HOBt = 1-Hidroxibenzotriazol
 MeOH = Alcool Metílico
 MgSO₄ = sulfato de magnésio
 10 NaHCO₃ = bicarbonato de sódio
 NaOH = Hidróxido de Sódio
 Na₂SO₄ = Sulfato de Sódio
 Ph = fenil
 r.t. = temperatura ambiente

- 15 SPOS = síntese orgânica de fase sólida
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografia de fina camada

Abreviaturas do Grupo Alquila

- Me = metil
 20 Et = Etil
 n-Pr = propil normal
 i-Pr = propil normal
 n-Bu = butil normal
 i-Bu = isobutil
 25 t-Bu = butil terciário
 s-Bu = butil secundário
 n-Pen = pentil normal
 i-Pen = isopentil
 n-Hex = hexil normal
 30 i-Hex = isohexil

Abreviaturas de Reagentes Suportados por Polímeros

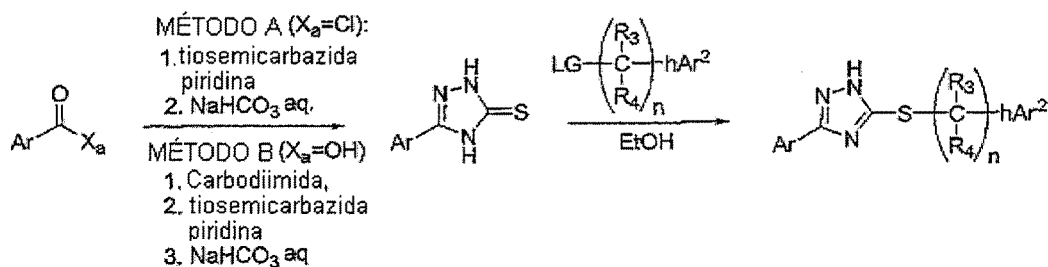
PS-Trisamina = Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno

PS-NCO = metilisocianato poliestireno

PS-TsNHNH₂ = toluenosulfonilhidrazona poliestireno

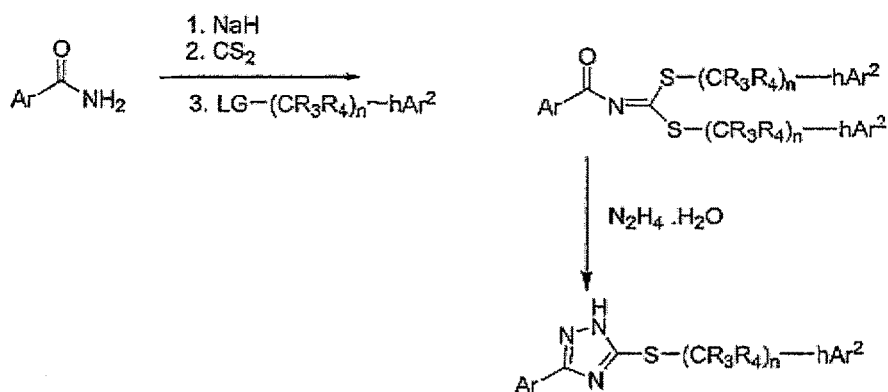
Exemplos de Procedimentos para a Preparação dos Compostos de Hetero-Arila de Fórmula (I)

5 Esquema 1A – Métodos para a Preparação de 1H-1,2,4-triazóis 3,5-Disubstituídos



Como mostrado no Esquema 1A, derivados de ácido carboxílico do radical Ar podem ser ativados pela conversão a cloretos de ácido (MÉTODO A) ou a ésteres de carbodiimida (MÉTODO B), que reagem com tiosemicarbazida fornecendo triazol-tionas que podem reagir com derivados de alquila substituída de hAr² compreendendo grupos de saída adequados (“GS”, tais como cloretos, brometos, iodetos, tosilatos, e similares) para prover derivados de triazol que têm estruturas que estão dentro do escopo da Fórmula (I).

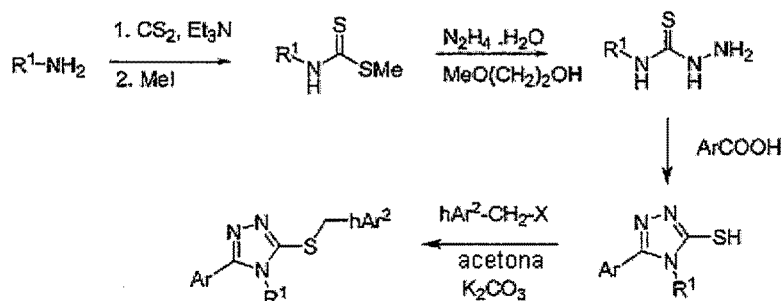
15 Esquema 1B – Método Alternativo para a Preparação de 1H-1,2,4-triazóis 3,5-Disubstituídos



Como mostrado no Esquema 1B, os derivados (I) de 1,2,4-triazol podem ser alternativamente preparados em duas etapas a partir de precursores de amida do anel Ar por tratamento com bases fortes, disulfeto de carbono e um precursor eletrofílico do radical hAr² para formar um acilcarbonoditioimidato

intermediário, que na presença de hidrazina é convertido ao produto de triazol desejado. (Ver M Sato *et al.*, Síntese, 7, 1981, 554-557).

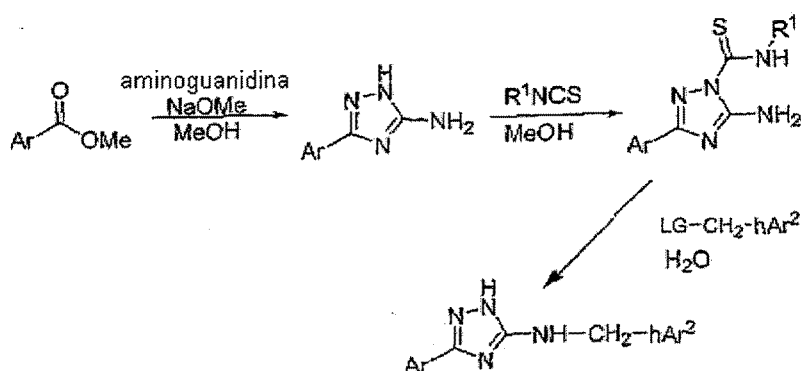
Esquema 1C – Método para a Preparação de 4H-1,2,4-triazóis 3,4,5-Trisubstituídos



5

Como mostrado no Esquema 1C, um triazol N-substituído dentro do escopo da Fórmula (I) pode ser obtido em processos de múltiplas etapas iniciando-se a partir de um precursor de amina do N-substituto para o triazol, por tratamento com disulfeto de carbono e metil iodeto para fornecer um ditiocarbamato, o qual pode ser reagido com hidrazina para fornecer um tiosemicarbazida, o qual pode ser condensado com um precursor de ácido carboxílico de Ar, para dar mercaptotriazol cíclico que pode ser alquilado utilizando-se os precursores eletrofílicos apropriados de hAr², tais como uma alquila iodeto. (Ver Ashton *et al.*, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2103-2112).

Esquema 1D – Método para a Preparação de 5-Amino-1,2,4-triazóis

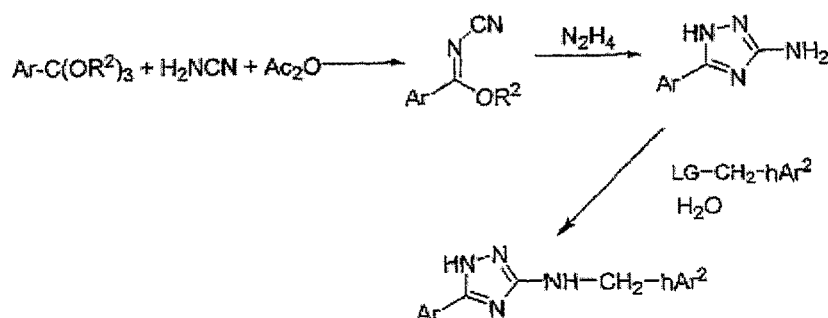


Como mostrado no Esquema 1D, 1,2,4-triazol-5-aminoderivados podem ser preparados em duas etapas a partir de precursores de metilester de Ar, por reação com guanidina sob condições básicas fornecendo um 5-amino triazol

20

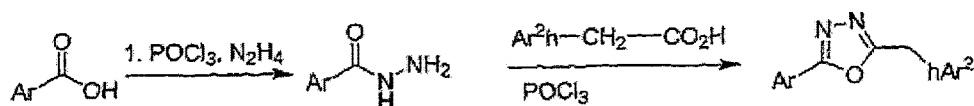
intermediário que reage com eletrófilos tais como os isocianatos para prover um composto de N-tioacil triazol, o qual pode então ser condensado com um precursor eletrofilico de hAr^2 e hidrolisado. (Ver Y. Naito et al., *J. Med. Chem.* 39, 15, 1996, 3019-3029).

5 **Esquema 1E – Método Alternativo para a Preparação de 2H-1,2,4-Triazol-3-Aminas**



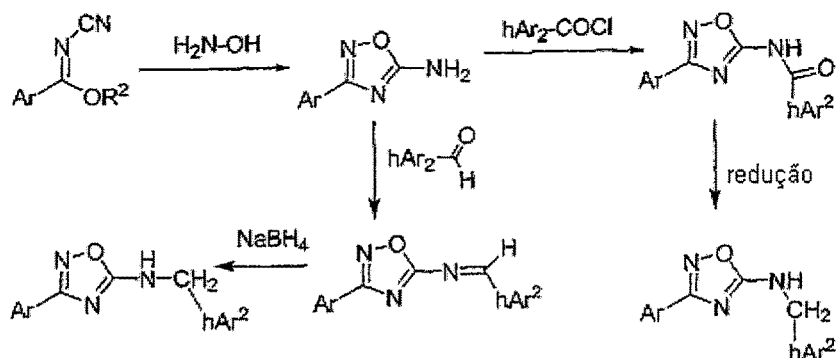
Como mostrado no Esquema 1E, os 1,2,4-triazol-5-aminoderivados podem ser alternativamente preparados através da reação de precursores de ortoésteres de Ar com cianoamina e anidreto acético para fornecer um N-cianomidato que é então reagido com hidrazina para fornecer o 3-amino-tetrazol, o qual pode ser reagido com precursores eletrofilicos de hAr^2 . (Ver K.R. Husfmann et al., *J. Org. Chem.* 28, 1963, 1816-1821).

15 **Esquema 2A – Método para a Preparação de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-disubstituídos**



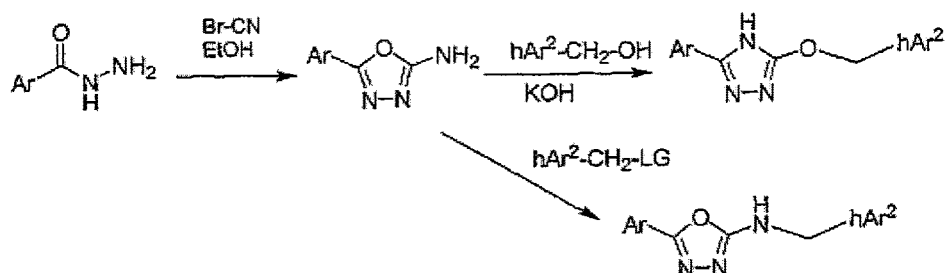
Como mostrado no Esquema 2ª, os 1,3,4-oxadiazóis podem ser preparados a partir de precursores de hidrazida de Ar e de precursores de cloretos ácidos de hAr^2 (Ver B.G. Szczepankiewicz et al., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4416—4430).

Esquema 2B – Método para a Preparação de 1,1,2,4-oxadiazol-5-aminas N,3-disubstituídas



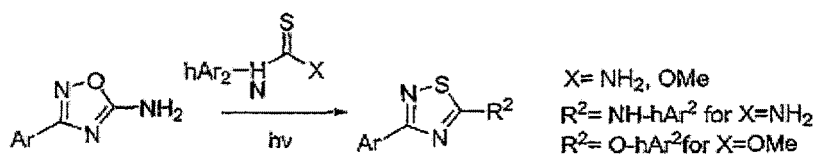
Como mostrado no Esquema 2B, os N-cianomidatos (preparados como mostrado acima no Esquema 1E) reagem com a hidroxilamina fornecendo os 5-amino-1,2,4-oxadiazóis (II) que podem ser alquilados ou acilados para dar 1,2,4-oxadiazol-5-aminas N,3-disubstituídas (*Ver* K.R. Husfmann *et al.*, *J. Org. Chem.* 28, 1963, 1816-1821).

Esquema 2C – Método para a Preparação de 1,2,4-oxadiazol-5-aminas N,3-disubstituídas



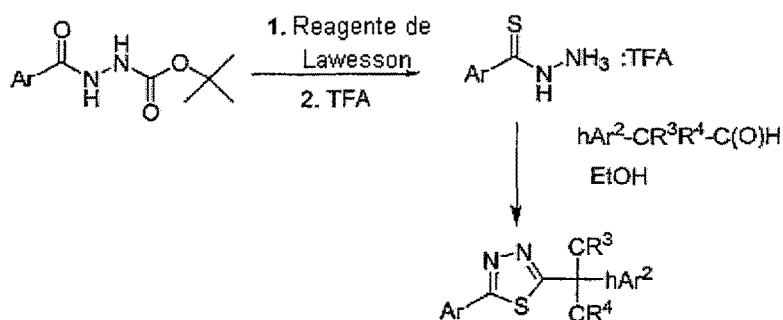
Como mostrado no Esquema 2C, os precursores de hidrazida de Ar podem ser tratados com brometo de cianogeno em EtOH para fornecer 1,3,4-oxadiazolilaminas que podem ser convertidas a triazóis ou oxadiazóis substituídos dentro do escopo dos compostos de Fórmula (I). *Ver* a Publicação de Patente do PCT WO 02/078696 de Marino *et al.*, página 14, publicada em 10 de Outubro de 2002.

Esquema 3A – Método para a Preparação de 1,2,4-tiadiazol-5-aminas – N,3-disubstituídas



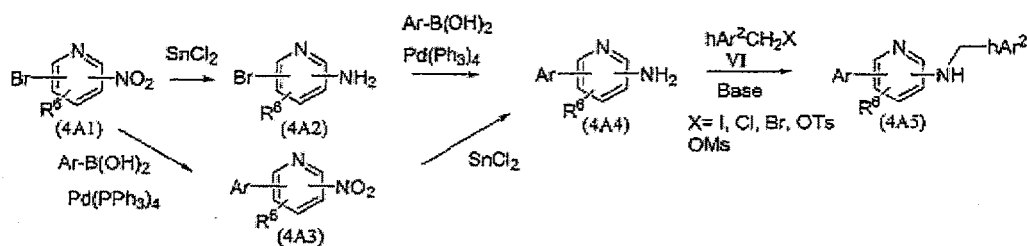
Como mostrado no Esquema 3A, um intermediário de oxadiazol (Ver a preparação no Esquema 2B) pode se rearranjar com nucleófilos de enxofre sob radiação UV para fornecer 1,2,4-tiadiazol-5-aminas (Ver N. Vivona *et al.*, Tetrahedron 53,37,1997, 12629-12636).

5 **Esquema 3B – Método para a Preparação de -1,3,4-tiadiazóis 2,5-disubstituídos**



Como mostrado no Esquema 3B, os 1,3,4-tiadiazóis podem ser preparados através da reação de hidrazidas protegidas de BOC com o Reagente de Lawesson na presença de ácido trifluoroacético, para formar tiohidrazidas, as
10 quais reagem com aldeídos substituídos por ciclização espontânea (Ver B. G. Szczepankiewicz *et al.*, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4416—4430).

Esquema 4A – Fabricação de Compostos de Fórmula (I) Compreendendo Anéis hAr¹ Aminopiridina, Pirimidina e Pirazina:



Muitas piridinas não substituídas e de bromo-nitro, tais como o composto (4A1) no Esquema 4A, estão disponíveis comercialmente, ou são prontamente sintetizados por métodos bem conhecidos pelos técnicos neste campo. A redução dos grupos nitro de compostos (4A1) através de diversos
20 métodos, inclusive o tratamento com SnCl₂, pode fornecer as aminopiridinas (4A2). Alternativamente, muitas amino piridinas (4A2) estão também disponíveis comercialmente.

Bromopiridinas tais como a (4A2), ou piridinas semelhantes que incluem substitutos triflato, podem ser utilizadas para o acoplamento de Suzuki catalisado de paládio com precursores de ácido arilborônico do anel Ar dos compostos de Fórmula (I), para levar à piridina aromática-acoplada (4A4). A

5 preparação dos ácidos borônicos de arila necessários e os procedimentos para o Acoplamento de Suzuki são bem conhecidos neste campo técnico, e são divulgados, por exemplo, por Suzuki, *Pure & Applied Chem.*, 66:213-222 (1994), Miyaura e Suzuki, *Chem. Rev.* 95:2457-2483 (1995), Watanabe, Miyaura e Suzuki, *Synlett.* 207-210 (1992), Littke e Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:3387-

10 3388 (1998), Indolese, *Tetrahedron Letters*, 38:3513-3516 (1997), Firooznia *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 40:213-216 (1999), e Darses *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 133:1095-1102 (1996); todos aqui incorporados como referências.

A piridina aromática-acoplada (4A4) pode ser tratada com uma base e um agente alquilante tal como por exemplo o (IV) para fornecer o

15 precursor de derivado de piridina eletrofílica de hAr^2 , para levar aos compostos de Fórmula (I).

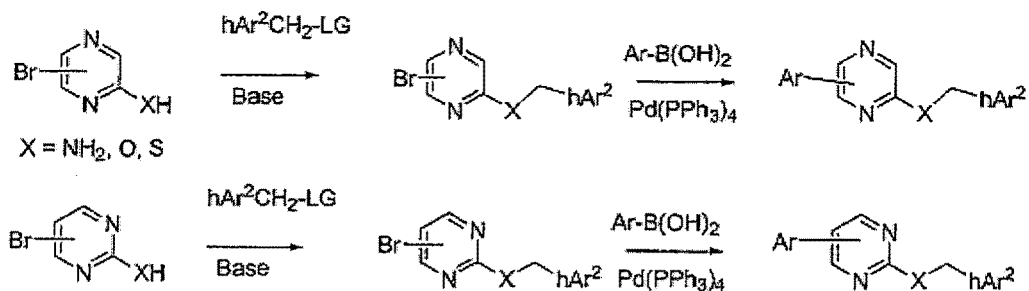
Alternativamente, o intermediário amina (4A4) pode ser preparado primeiro por acoplamento de Suzuki da bromo-nitro-piridina (4A1) com um ácido borônico de Arila, e então pela redução do grupo nitro, para fornecer o

20 composto de amina (4A3). Uma série de reações análogas nas quais o grupo NH_2 do composto (4A2) é substituído por um grupo hidroxila ou sulfidril, ou por um derivado protegido destes, e então submetido ao acoplamento de Suzuki e a uma alquilação, e uma oxidação opcional dos análogos de enxofre com perácidos orgânicos, fornece uma certa rota de síntese para os compostos de Fórmula (I)

25 nos quais X é O, S, SO, ou SO_2 .

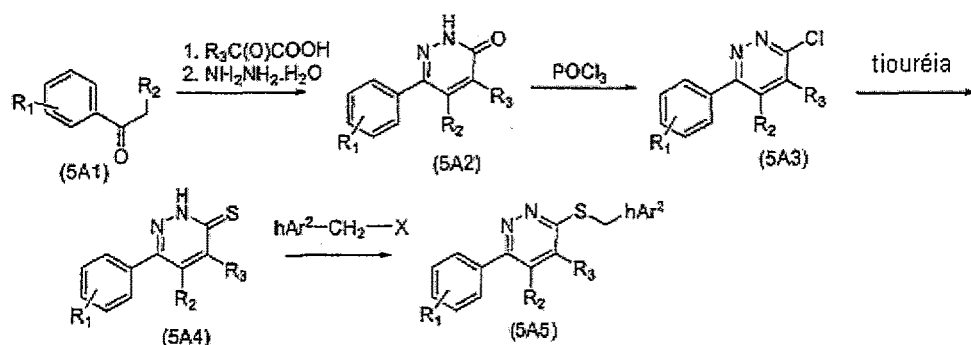
De maneira semelhante, a síntese de derivados de pirimidina e pirazina iniciando-se a partir de bromo amino piridinas ou pirimidinas disponíveis comercialmente pode ser alcançada de maneira análoga às reações descritas acima, ou de acordo com o Esquema 4B conforme mostrado abaixo:

30 **Esquema 4B**



Os materiais de bromo pirimidina ou pirazina que estão prontamente disponíveis podem ser alquilados por precursores eletrofílicos de hAr^2 e por uma base para fornecer intermediários sintéticos com os radicais hAr^1 e hAr^2 ligados, que por sua vez podem passar por um acoplamento de Suzuki com um precursor de ácido arilborônico de Ar para fornecer os compostos de pirimidina ou de pirazina de Fórmula (I) desejados.

Esquema 5 – Método para a Preparação de Piridazinas 3-(ariltio)-Opcionalmente Substituídas



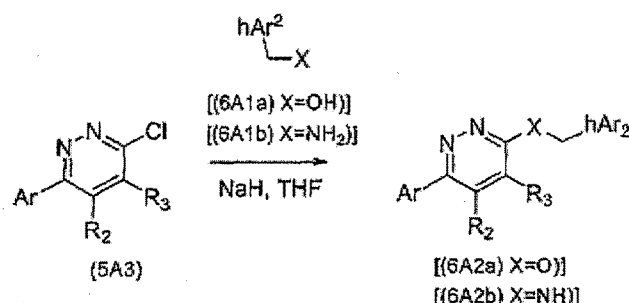
10

Como mostrado no Esquema 5, as piridazinas 5,3-(ariltio) (5A5) podem ser preparadas em diversas etapas pela condensação de precursores de acetofenona substituída do grupo Ar (5A1) com α -quetoácidos para dar um quetoácido acíclico intermediário, o qual é então condensado com hidrazina para levar a um produto de ciclização (5A2), o qual é precursor com relação a hAr^1 . O (5A2) pode ser tratado com POCl_3 para levar ao monoclóreto cíclico intermediário (5A3), o qual pode reagir com a tiouréia para fornecer as tions cíclicas de Fórmula (5A4), as quais são então precursores de agentes alquilantes de hAr^2 , tais como haletos, tosilatos, e similares, dando as 3-(ariltio)-piridazinas (5A5) desejadas. *Ver J. Med. Chem.* 2001, 44, 2707-2718 (J.-M. Contreras); e *Molecules*, 2003, 8, 322-332 (G.H. Sayed).

20

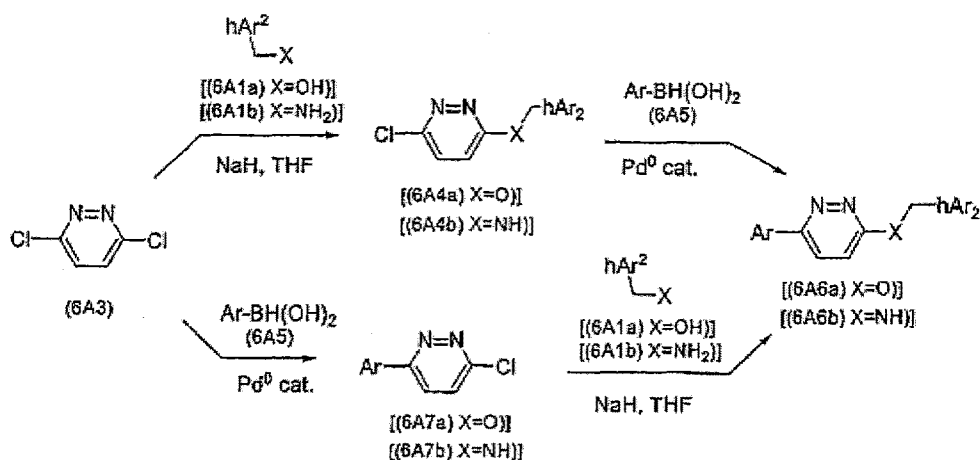
Esquema 6 – Preparação de Piridazinas 3-(ariloxi) ou 3-(arilamino)-opcionalmente substituídas

Esquema 6A: Preparação de Piridazinas Opcionalmente Substituídas



Como mostrado no Esquema 6A, a cloropiridazina (5A3) (ver Esquema 5) pode ser convertida ao (6A2a) ou ao (6A2b) opcionalmente substituído pela reação com o álcool primário (6A1a) ou amina (6A1b) correspondente (*Ver J. Med. Chem.* 2001, 44, 2707-2718 (J.-M. Contreras);

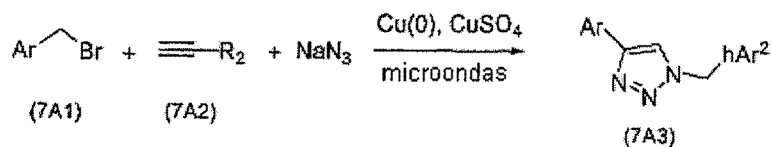
Esquema 6B – Preparação de Piridazinas não Substituídas



Como mostrado no Esquema 6B, as piridazinas não substituídas (6A6a) e (6A6b) podem ser preparadas iniciando-se a partir da dicloropiridazina simétrica (6A3) por tratamento com o álcool (6A1a) ou com a amina (6A1b) correspondente seguido por acoplamento de Suzuki na presença de ácido borônico (6A5). Alternativamente, as piridazinas não substituídas (6A6a) e (6A6b) podem ser primeiro acopladas ao ácido borônico (6A5) para fornecer as cloropiridazinas (6A7a) e (6A7b) que podem ser tratadas com o álcool (6A1a) ou

com a amina (6A1b) para fornecer as piridazinas (6A6a) e (6A6b) correspondentes.

Esquema 7 – Método para a Preparação de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos

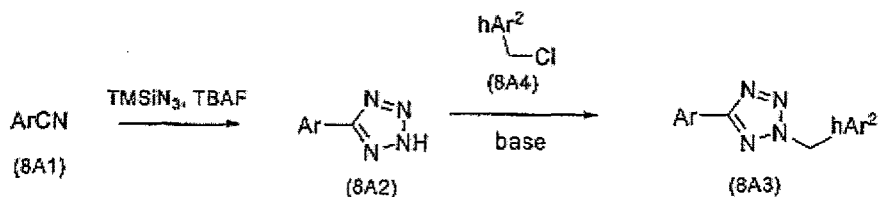


5

Como mostrado no Esquema 7, os 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos (7A3) podem ser preparados utilizando-se uma reação de três componentes assistidas por microondas a partir do haleto de alquila (7A1), azido de sódio e do alcino (7A2), ver P. Appukkuttan *et al.*, *Org. Lett.* 2004, 6, 23, 4223-4225.

10

Esquema 8 – Método para a Preparação de 2H-tetrazóis-2,5-Disubstituídos



Como mostrado no Esquema 8, 2H-tetrazol-2,5-disubstituído (8A3) pode ser preparado a partir de nitrila (8A1) por reação com trimetilsilil azida (TMSiN₃) e brometo de tetrabutilamônio (TBAF). (Ver D. Amantini, *J. Org. Chem.* 2004, 69,8, 2896-2898), fornecendo o tetrazol intermediário (8A2) que pode ser alquilado com os haletos de alquila (8A4), ver J. R. Maxwell, *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1565-1570.

Os esquemas exemplificativos acima e as técnicas anteriores citadas são fornecidas para guiar o leitor, e para representar métodos exemplificativos para a fabricação dos compostos de Fórmula (I) aqui revelados. Os artigos do estado da técnica e as patentes citadas nos esquemas exemplificativos são aqui incorporadas como referências com o propósito de descrever as estratégias de síntese e os métodos experimentais relevantes. Os métodos citados acima não são limitativos, e ficará evidente para um técnico com habilidade neste campo técnico que outras estratégias de síntese e/ou

25

modificações dos esquemas revelados acima podem ser empregadas para preparar compostos de Fórmula (I). Tais métodos incluem especificamente químicas baseadas em fases sólidas, incluindo a química combinatória. O técnico habilidoso está conseqüentemente totalmente equipado para preparar os compostos necessários e/ou reivindicados pelos métodos dados nos tratados e na literatura mencionados, e nesta divulgação. O técnico habilidoso, a partir da literatura e desta divulgação, está bem equipado para preparar qualquer um dos materiais iniciadores necessários e/ou compostos reivindicados. Ainda assim, em alguns dos Exemplos citados abaixo, os materiais iniciadores não estavam prontamente disponíveis, e portanto foram sintetizados, e a síntese dos materiais iniciadores é portanto exemplificada.

Medição da Atividade Biológica dos Compostos da Invenção

Tecnologias e Exames baseados em Células, tais como os divulgados em WO 02/064631, e WO 03/001876, e na Publicação de Patente U.S. 2003-0232407 A1 foram utilizados tanto para investigar inicialmente uma ampla variedade de classes de compostos quanto a atividade agonista ou antagonista para os receptores do sabor “*umami*” hT1R1/hT1R3, que haviam sido expressos em linhagens celulares apropriadas. Uma vez que as “detecções” iniciais foram obtidas para compostos investigados com tais linhagens celulares, os mesmos exames e também certos exames baseados em células e/ou receptores foram utilizados como ferramentas analíticas para medir a habilidade quantitativa dos compostos de Fórmula (I) em acentuar o sabor *umami* do GMS, e foram utilizados para fornecer dados empíricos para guiar um processo iterativo de síntese e testes de variantes estruturais dos compostos iniciais, em combinação com ocasionais testes do gosto humano de espécies de compostos de alto interesse, de modo a projetar, testar, e identificar gêneros de compostos e espécies que haviam aumentado e otimizado os níveis das atividades biológicas desejadas.

Muitas modalidades das invenções se referem à identificação de compostos e classes específicas dos compostos de amida de Fórmula (I) que modulam (aumentam ou diminuem) a atividade de receptores do sabor *umami* (receptores *umami*) T1R1/T1R3 (preferivelmente hT1R1/hT1R3), sozinhos ou

em combinação com um outro composto que ative hT1R1/hT1R3, especialmente o GMS. Em particular, muitas modalidades da invenção se referem aos compostos de hetero-arilas ligadas de Fórmula (I) que modulam a atividade dos hT1R1/hT1R3 (receptores *umami* humanos) *in vitro* e/ou *in vivo*. Em um outro

5 aspecto, a invenção se refere a compostos de Fórmula (I) que modulam a percepção humana do sabor *umami*, sozinhos ou em combinação com um outro composto ou flavorizante, tal como o GMS, quando: (1) um ou mais dos compostos de Fórmula (I) e (2) GMS são adicionados a uma composição comestível, com o resultado de que o sabor *umami* do GMS seja acentuado ou

10 multiplicado, de modo que seja preciso adicionar menos GMS às composições comestíveis modificadas para produzir o nível desejado de gosto *umami*.

Exame de Ativação de Receptores do Sabor *Umami* hT1R1/hT1R3 *In Vitro*

Para que se identifique novos agentes flavorizantes e promotores do

15 sabor *umami*, incluindo compostos com atividades promotoras e agonistas do sabor *umami* (atividade dual), os compostos de Fórmula (I) foram avaliados em exames primários e exames secundários incluindo reação à dosagem de compostos e exame de promoção. Em um exame primário para a habilidade potencial de modular o sabor *umami*, os compostos de Fórmula (I) podem ser

20 agentes flavorizantes de sabor *umami* por si próprios ou promotores de sabor do GMS, e são identificados e as pontuações de suas atividades são dadas como um percentual da intensidade máxima do GMS (%). Em reação à dosagem de compostos, uma EC_{50} é calculada para refletir a potência do composto como um agonista ou promotor do sabor *umami*.

25 Um derivado da linhagem de células HEK293 (*Ver*, por ex., Chandrashekar, *et al.*, *Cell* (2000) 100: 703-711) que expressa de maneira estável a $G\alpha 15$ e hT1R1/hT1R3 sob um promotor indutivo (*Ver* WO 03/001876 A2) foi utilizado para identificar compostos com propriedades flavorizantes de sabor *umami*.

30 Os compostos discutidos neste documento foram inicialmente selecionados com base em suas atividades sobre a linhagem de células hT1R1/hT1R3-HEK293- $G\alpha 15$. A atividade foi determinada utilizando-se um

exame automatizado de imagens fluorométricas em um instrumento FLIPR (*Fluorometric Intensity Plate Reader*, Molecular Devices, Sunnyvale, Califórnia) (exame por FLIPR designado). As células de um clone (clone designado I-17) foram germinadas em placas de 384 poços (com aproximadamente 48.000
5 células por poço) em um meio contendo meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia), plasma sanguíneo bovino fetal dialisado 10% (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia), Penicilina G 100 Unidades/ml, Streptomicina 100 µg/ml (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia), e mifepristona 60 pM (para induzir a expressão de hT1R1/hT1R3),
10 (Ver WO 03/001876 A2). As células I-17 foram cultivadas por 48 horas a 37°C. As células I-17 foram então carregadas com a tinta de cálcio Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, Oregon), 4 µM em um soro fisiológico tamponado com fosfato (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia), por 1,5 horas em temperatura ambiente. Após a recolocação com D-PBS 25 µl, um estímulo foi
15 realizado no instrumento FLIPR e em temperatura ambiente pela adição de D-PBS 25 µl suplementado com diferentes estímulos em concentrações correspondentes ao dobro do nível final desejado. A atividade receptora foi quantificada pela determinação de máximos aumentos da fluorescência (utilizando-se uma excitação de 480 nm e uma emissão de 535 nm) após a
20 normalização à intensidade de fluorescência basal medida antes do estímulo.

Para a análise de reação à dosagem, os estímulos foram apresentados em duplicatas em 10 concentrações diferentes na faixa de 1,5 nM até 30 µM. As atividades foram normalizadas à reação obtida com glutamato monossódico 60 mM, uma concentração que provoca a máxima reação de
25 receptores. As EC_{50} s (concentração de composto que causa 50% de ativação de receptores) foram determinadas utilizando-se um algoritmo de regressão não linear, na qual a inclinação de Hill, as assíntotas inferiores e as assíntotas superiores eram variáveis. Resultados idênticos foram obtidos quando se analisou os dados de reação à dosagem utilizando-se softwares de regressão não linear
30 disponíveis comercialmente tais como o GraphPad PRISM (San Diego, Califórnia).

Para determinar a dependência de hT1R1/hT1R3 para a reação celular a diferentes estímulos, compostos selecionados foram submetidos a uma análise semelhante em células I-17 que não haviam sido induzidas para a expressão de receptores com mifepristona (designadas como células I-17 não induzidas). As células I-17 não induzidas não demonstram qualquer reação funcional no exame do FLIPR ao glutamato monossódico ou a outras substâncias de gosto *umami*. Os compostos foram apresentados a células não induzidas do sabor *umami* em 10 μM --ou três vezes o estímulo máximo utilizado na análise de reação à dosagem. Os compostos discutidos neste documento não demonstram nenhuma reação funcional durante a utilização de células não induzidas do sabor *umami* no exame do FLIPR.

Em alguns aspectos da presente invenção, uma Ec_{50} menor do que aproximadamente 10 mM é indicativa de compostos que induzem a atividade de T1R1/T1R3 e que são considerados agonistas do sabor *umami*. Preferivelmente, um agonista do sabor *umami* terá valores de Ec_{50} menores do que aproximadamente 1 mM; e mais preferivelmente terá valores de Ec_{50} menores do que aproximadamente 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 3 μM , 2 μM , 1 μM , 0,8 μM ou 0,5 μM .

Em experimentos de exame da atividade de promoção do sabor *umami*, também produziu-se uma medição da "razão Ec_{50} " do quão eficientemente os compostos de amida da invenção acentuam o flavorizante de sabor *umami* (tipicamente o GMS) já presente em uma solução. Uma série de medições da reação à dosagem é feita em soluções compreendendo apenas GMS, e então uma segunda reação à dosagem é com o GMS em combinação com quantidades predeterminadas de um composto de Fórmula (I) candidato ao mesmo tempo.

Nesse exame, concentrações crescentes de glutamato monossódico (na faixa de 12 μM até 81 mM) foram apresentadas, em duplicatas, na presença ou na ausência de uma concentração fixa do composto teste. As típicas concentrações de composto testadas foram 30 μM , 10 μM , 3 μM , 0,3 μM , 0,1 μM e 0,03 μM . A eficácia relativa dos compostos de Fórmula (I) quanto à

promoção do receptor foi determinada pelo cálculo da magnitude de uma variação da Ec_{50} para o glutamato monossódico. A promoção foi definida como uma razão ($Ec_{50}R$) correspondente à Ec_{50} do glutamato monossódico, determinada na presença do composto teste. Os compostos que apresentaram

5 $Ec_{50}R > 2,0$ foram considerados promotores.

Dito de maneira alternativa, a "razão Ec_{50} " em comparação com o GMS é calculada com base nas seguintes definições:

$$\text{Razão } Ec_{50} \text{ vs. GMS} = Ec_{50} (\text{GMS}) / Ec_{50} (\text{GMS} + [\text{Composto}])$$

sendo que "[composto]" se refere à concentração do composto de

10 Fórmula (I) utilizada para provocar (ou promover ou potencializar) a reação à dosagem do GMS.

Deve-se notar que a razão Ec_{50} medida pode depender até certo ponto da concentração do próprio composto. Os promotores do sabor *umami* preferidos deveriam ter uma alta razão Ec_{50} vs. GMS em uma baixa concentração

15 do composto utilizado. Preferivelmente, os experimentos de razão Ec_{50} para medir a promoção do sabor *umami* são feitos em uma concentração de um composto de Fórmula (I) entre aproximadamente 10 μM e aproximadamente 0,1 μM , ou preferivelmente em 1,0 μM ou 3,0 μM .

Uma razão Ec_{50} maior do que 1 é indicativa de um composto que

20 modula (potencializa) a atividade de hT1R1/hT1R3 e é um promotor do sabor *umami*. Mais preferivelmente, os compostos de Fórmula (I) promotores do sabor *umami* terão valores da razão Ec_{50} de ao menos 1,2; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 8,0; ou 10,0, ou ainda mais elevada.

Em um aspecto, a extensão de modulação do sabor *umami* de um

25 composto específico é avaliada em seu efeito sobre a ativação do GMS de hT1R1/hT1R3 *in vitro*. É previsto que exames similares podem ser concebidos utilizando-se outros compostos conhecidos por ativar o receptor T1R1/T1R3.

Os compostos específicos e as classes genéricas de compostos que demonstraram modular hT1R1/hT1R3 com base em suas razões Ec_{50} avaliadas

30 de acordo com a fórmula acima são identificados na descrição detalhada da invenção, nos exemplos, e nas reivindicações.

Os procedimentos utilizados para testes do gosto humano de

compostos de sabor *umami* de Fórmula (I) são aqui divulgados abaixo. Exames de EC_{50} comparáveis para a atividade dos compostos de Fórmula (I) para o agonismo de receptores do sabor doce e/ou para a percepção do sabor doce em seres humanos são também aqui divulgados abaixo.

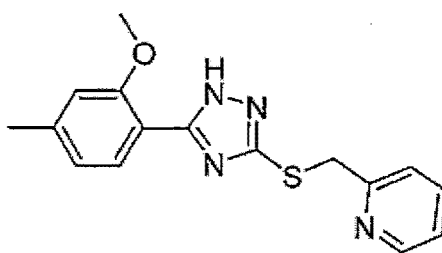
5 Exemplos

Os exemplos seguintes são dados para ilustrar uma variedade de modalidades exemplificativas da invenção e não têm a intenção de serem limitativos de forma alguma.

Para os propósitos deste documento, os compostos individualmente
10 revelados nos seguintes Exemplos 1-12 e nas Tabelas A e B correspondentes podem ser referidos em notação abreviada pelo número do Exemplo. Por exemplo, como mostrado imediatamente abaixo, o Exemplo 1 revela uma síntese de um composto específico 2-((5-(2-metoxi-4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina, e os resultados de exames experimentais da sua eficácia
15 biológica, e o composto é e pode aqui ser referido em notação abreviada como o Composto 1. De maneira semelhante, o primeiro composto ilustrado na Tabela A pode ser referido aqui em outras partes como o Composto A1.

Exemplo 1

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



20

A uma solução de 5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 1a) (110 mg, 0,5 mmol) em 2 ml de EtOH foi adicionado hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina (152 mg, 0,6 mmol). A suspensão foi aquecida em 60°C por 22 horas. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com
25 água, salmoura, secada através de $MgSO_4$, filtrada e evaporada para produzir um óleo. O óleo foi purificado em uma placa de TLC preparativa para produzir o produto desejado (72%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,40 (s, 3H); 3,99 (s,

3H); 4,55 (s, 2H); 6,84 (s, 1H); 6,92-6,93 (d, 1H); 7,16-7,19 (dd, 1H); 7,53-7,55 (d, 1H); 7,62-7,65 (m, 1H); 8,15-8,17 (d, 1H); 8,56-8,57 (d, 1H). MS (M+H, 313).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,08 μ M, e quando presente em 0,03 μ M promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão EC_{50} de 5,9.

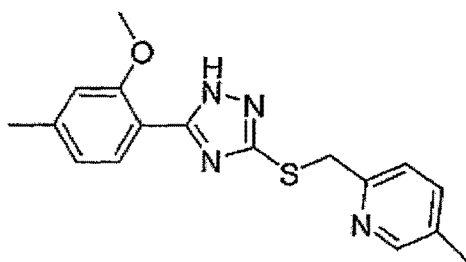
Exemplo 1a

5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona:

A uma solução de ácido 2-metoxi-4-metilbenzóico (1,81 g; 9,22 mmol) em 9 ml de piridina foi adicionado EDCT (1,9g; 9,3 mmol) e a suspensão foi mexida em temperatura ambiente por 1 hora. Então, tiosemicarbazida (800 mg; 8,8 mmol) foi adicionado à reação foi mexida em temperatura ambiente por 21 horas. A mistura foi evaporada até a secagem e então diluída com água. O sólido branco foi então filtrado, lavado com água e suspenso em 20 ml de $NaHCO_3$ aquoso 1M, e então aquecido sob refluxo por 2 dias. A suspensão foi filtrada a quente e a solução aquosa foi resfriada em gelo e acidificada até um pH igual a 3 com HCl concentrado. O sólido foi filtrado e lavado com água e secado para dar um pó branco (47%).

Exemplo 2

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



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(2-metoxi-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (Exemplo 1a) e 2-(clorometil)-5-metilpiridina (Exemplo 2a). Rendimento: 14%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,29 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,51 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,4 (s, 1H); 11,5-11,7 (bs, 1H). MS

(M+H; 327,1).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,49 μ M.

5

Exemplo 2a

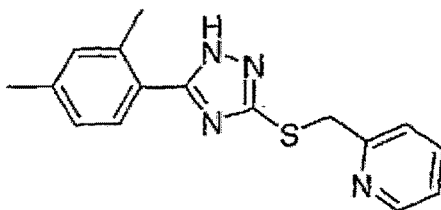
2-(clorometil)-5-metilpiridina

2,5-Dimetilpiridina (5,18 ml; 44,8 mmol) foi misturado com DCM (100 ml) e resfriado em um banho de gelo. MCPBA (15,5 g; 2 eq.) foi então adicionado em porções ao longo de 30 minutos. A solução foi mexida em temperatura ambiente por uma noite. A mistura reativa foi então lavada com $NaHCO_3$, salmoura, secada e evaporada para produzir um N-óxido que foi utilizado sem purificações adicionais. Uma solução do N-óxido (2,22 g; 18 mmol), p-TsCl (5,15 g; 27 mmol) em DCM (3 ml) foi aquecida a 40°C através de argônio por 2 horas. A solução foi então adicionada em gotas a uma solução de tiretilamina (3,8 ml; 27 ml) em DCM (18 ml) durante o aquecimento a 40°C através de argônio. A solução alaranjada foi aquecida a 40°C por 3 horas adicionais. A mistura foi então resfriada, neutralizada com $NaHCO_3$ sólido (2 g) e evaporada através de vácuo. O material bruto foi dissolvido em MeOH (24 ml) para um produto estimado em solução 0,75 M. A solução bruta de 2-(clorometil)-5-metilpiridina foi utilizada na próxima etapa sem purificações adicionais.

20

Exemplo 3

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



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(2,4-dimetilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 3a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina. Rendimento: 64%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 7,04-7,08 (m, 2H); 7,28-7,31 (m, 1H); 7,41-7,43 (d, 1H); 7,74-7,77 (m, 2H); 8,63-8,64 (d, 1H). MS (M+H, 297);

25

mp = 112-114°C.

O composto teve uma Ec_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,09 μ M, e quando presente em 0,01 μ M promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão Ec_{50} de 4,3.

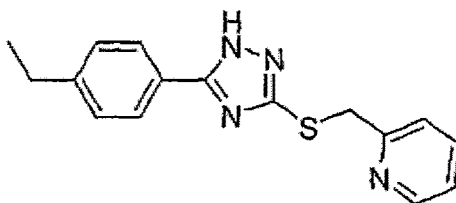
Exemplo 3a

5-(2,4-dimetilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Uma suspensão de tiosemicarbazida (800 mg; 8,78 mmol) em 9 ml de piridina foi adicionada cloreto de 2,4-dimetilbenzoil (1,68 g; 10 mmol). A reação foi aquecida a 150°C por 10 minutos utilizando-se um sintetizador de microondas. A solução amarelada foi evaporada até a secagem e então diluída com água. O sólido branco foi então coletado e lavado com água. O sólido foi suspenso em 20 ml de $NaHCO_3$ aquoso 1M. A suspensão foi aquecida a 180°C por 1 hora utilizando-se um sintetizador de microondas. Então, a mistura foi filtrada a quente e a solução aquosa foi resfriada em gelo e acidificada a um pH igual a 3 com HCl concentrado. O sólido foi filtrado e lavado com água e secado para dar um pó branco (43%).

Exemplo 4

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



20

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(4-etilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 4a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina. Rendimento: 71%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18-1,22 (t, 3H); 2,64-2,66 (t, 2H); 4,52 (s, 2H); 7,30-7,88 (m, 8H); 14,3 (bs, 1H). MS ($M+H$, 297).

25

O composto teve uma Ec_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,14 μ M, e quando presente em 0,03 μ M promoveu a eficácia do glutamato

monossódico com uma razão EC_{50} de 4,4.

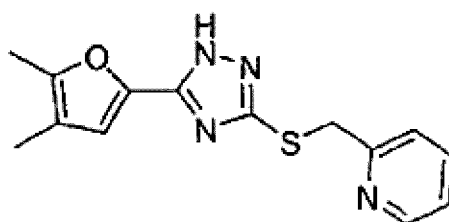
Exemplo 4a

5-(4-Etilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 3a utilizando-se cloreto de 4-etilbenzoila (Rendimento: 65%).

Exemplo 5

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



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 5a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina.

Rendimento: 27% ^1H NMR (500 MHz, δ MSO): δ 1,98 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,6 (s, 1H). MS (M+H, 287).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,58 μ M, e, quando presente em 0,1 μ M, promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão EC_{50} de 4,4.

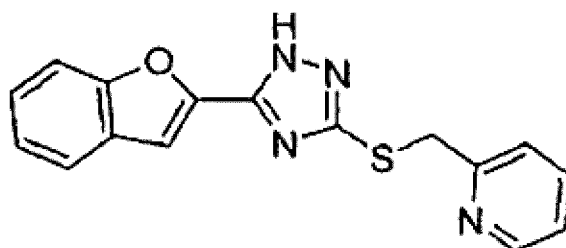
Exemplo 5a

5-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1a utilizando-se ácido 4,5-dimetilfuran-2-carboxílico (Rendimento: 25%).

Exemplo 6

2(((5-(benzofuran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metil)piridina



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(benzofuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 6a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina. Rendimento: 59%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4,37 (s, 2H); 7,26-7,34 (m, 5H); 7,4-7,42 (d, 1H); 7,55-7,57 (d, 1H); 7,65-7,67 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,62 (s, 1H). MS (M+H, 309).

O composto teve uma Ec₅₀ para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 2,58 μM, e quando presente em 0,1 μM promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão Ec₅₀ de 2,88.

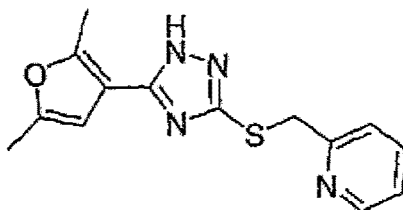
Exemplo 6a

5-(benzofuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 3a utilizando-se cloreto de benzofuran-2-carbonil (Rendimento: 73%).

Exemplo 7

2-((5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 7a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina.

Rendimento: 70%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,27 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 4,32 (s, 2H); 6,35 (s, 1H); 7,28-7,29 (d, 1H); 7,35-7,36 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,62 (s, 1H). MS (M+H, 287).

O composto teve uma Ec₅₀ para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 2,07 μM, e quando presente em 0,1 μM promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão Ec₅₀ de 2,1.

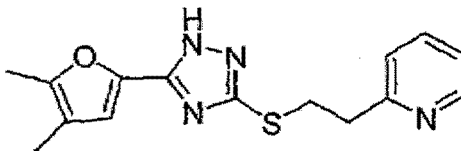
Exemplo 7a

5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 3a utilizando-se cloreto de 2,5-dimetilfuran-3-carbonil (Rendimento: 72%).

Exemplo 8

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



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione (Exemplo 5a) e brometo de 2-(2-bromoetil)piridínio (Exemplo 8a). Rendimento: 55%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,96 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,28 (t, 2H); 3,49 (t, 2H); 6,77 (s, 1H); 7,13-7,23 (m, 2H); 7,65 (t, 1H); 8,58 (s, 1H). MS (M+H, 301).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 1,87 μ M, e quando presente em 0,1 μ M promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão EC_{50} de 2,66.

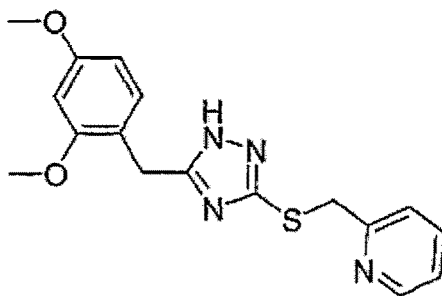
Exemplo 8a

brometo de 2-(2-bromoetil)piridínio

A uma solução de 2-(2-hidroxietil)piridina (3 ml; 26,6 mmol) foi adicionado 30 ml de HBr 33% em ácido acético. A solução amarelada foi aquecida em frasco tampado a 78°C por 2 dias. A reação foi evaporada por
20 através de elevado vácuo para produzir um sólido marrom. O sólido foi re-
cristalizado a partir de isopropanol quente para produzir um sólido levemente
bronzado (73%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,62-3,65 (t, 2H); 3,95-3,98 (t,
2H); 7,95 (t, 1H); 8,09-8,10 (d, 1H); 8,58 (t, 1H); 8,90 (d, 1H).

Exemplo 9

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



Preparado de maneira à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(2,4-dimetoxibenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (Exemplo 9a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina. Rendimento: 34%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,0 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 6,35-6,45 (m, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,7 (t, 1H); 8,5 (s, 1H). MS (M+H, 343).

O composto teve uma Ec₅₀ para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 1,2 μM, e quando presente em 0,1 μM promoveu a eficácia do glutamato monossódico com uma razão Ec₅₀ de 2,66.

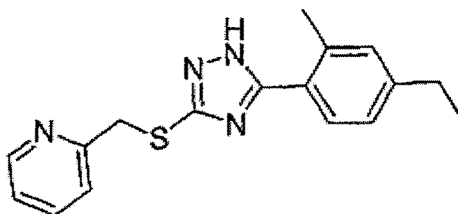
Exemplo 9a

5-(2,4-dimetoxibenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1a utilizando-se ácido 2,4-dimetoxifenil acético. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,4-6,5 (m, 2H); 7,1 (bs, 1H); 9,8 (bs, 1H); 10,2 (bs, 1H).

Exemplo 10

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



Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1 utilizando-se 5-(4-etil-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (Exemplo 10a) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina.

Rendimento: 39%. ¹H NMR (500 MHz, dMSO): δ 1,17-1,22 (t, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,60-2,64 (dd, 2H); 4,50 (s, 2H); 7,14-7,18 (m, 2H); 7,27-7,29 (m, 1H);

7,47-7,49 (d, 1H); 7,58 (bd, 1H); 7,72-7,77 (m, 1H); 8,50-8,51 (d, 1H). MS (M+H, 311).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,02 μ M.

Exemplo 10a

5-(4-Etil-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 1a utilizando-se ácido 4-etil-2-metilbenzóico (Exemplo 10b). Rendimento: 59%. MS (M+H, 220).

Exemplo 10b

ácido 4-etil-2-metilbenzóico

Metil 4-etil-2-metilbenzoato (Exemplo 10c) (2,37 g) foi dissolvido em NaOH aquoso (1M, 40 ml) e a solução aquecida a 60°C por uma noite. A mistura foi lavada com hexanos e a solução aquosa foi acidificada com HCl 6N a um pH igual a 2. O produto título foi obtido como um precipitado branco, seguido por filtração e secagem (2,17 g, 80%).

Exemplo 10c

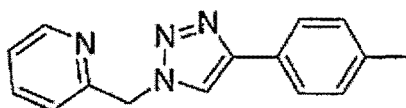
Metil 4-etil-2-metilbenzoato

Ácido 4-Cloro-2-metilbenzóico (3 g; 17,6 mmol) foi suspensa em 12 ml de MeOH com 1 ml de HSO₄ concentrado. A mistura foi submetida a refluxo por uma noite, o MeOH foi evaporado e o resíduo foi extraído com EtAOc, secado através de MgSO₄, filtrado e evaporado para dar metil 4-cloro-2-metilbenzoato como um líquido viscoso incolor (2,96 g; 92%) que foi utilizado na próxima etapa sem purificações adicionais. O éster (2,96 g; 16 mmol) foi, sob atmosfera inerte, dissolvido em THF (100 ml) e em NMP (9ml) e acetilacetato de Ferro(III) (318 mg; 0,9 mmol) foi adicionado dando uma solução vermelha. Então, EtMgBr (7 ml de solução 1M em éter) foi adicionado em gotas sob agitação vigorosa. A mistura tornou-se marrom escura e então violeta e então foi mexida por mais 15 minutos. A reação foi diluída com éter e encharcada após a adição de HCl aquoso (1M, 10 ml). O produto bruto foi extraído com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas através de MgSO₄ e evaporadas. O resíduo foi purificado em sílica gel

(EtOAc/hexanos 30%) para dar metil 4-etil-2-metilbenzoato como um óleo (2,37 g; 83%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H); 2,63 (dd, 2H); 3,9 (s, 3H); 7,1 (b, 2H); 7,85 (d, 1H).

Exemplo 11

5 2-((4-p-Tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina

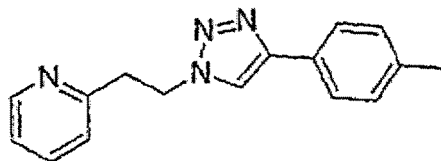


Uma mistura de *t*BuOH (1,5 ml), água (1,5 ml), 2-(bromometil)piridina (253 mg, 1 mmol), 1-etinil-4-metilbenzeno (122 mg; 1,05 mmol) e NaN_3 (68 mg; 1,05 mmol) foi adicionada a um frasco feito para
10 microondas. Um fio de cobre (50 mg) e CuSO_4 (200 μl de solução aquosa 1M) foi adicionado à suspensão mexida. O frasco foi vedado e a mistura recebeu a radiação (Microondas, Personnal Chemistry, Biotage de Upsala, Suécia) a 125°C por 5 minutos. A mistura foi então diluída com água e o produto foi extraído com EtOAc, lavado com citrato de amônio 1M, HCl aquoso 0,25 M e salmoura,
15 secado através de MgSO_4 , filtrado e evaporado. O produto bruto foi purificado em sílica gel (Eluente: 10% MeOH em DCM) para dar 2-((4-p-Tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina (88 mg, 35%). ^1H NMR (500 MHz, *d* MSO): δ 2,30 (s, 3H); 5,72 (s, 2H); 7,30-7,45 (m, 4H); 7,77-7,89 (m, 3H); 8,60 (s, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$, 251).

20 O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 4,66 μM .

Exemplo 12

25 2-(2-(4-p-Tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)piridina



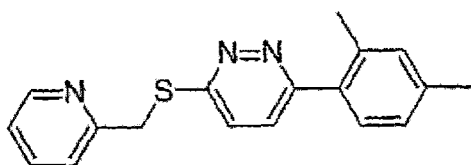
Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 11 utilizando-se

hidrobrometo de 2-(2-bromoetil)piridina. Rendimento: 74 mg, 28%. ^1H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,30 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 3,36-3,38 (m, 2H); 4,76-4,79 (m, 2H); 7,21-7,23 (m, 4H); 7,65-7,67 (m, 3H); 7,53-7,55 (d, 1H); 8,46 (s, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$, 265).

- 5 O composto teve uma Ec_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 16,35 μM .

Exemplo 13

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



10

- A uma mistura de hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina (116 mg; 0,46 mmol) e 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tione (Exemplo 13a) (100 mg; 0,46 mmol) em EtOH (3 ml) foi adicionado EtONa (20% em EtOH, 25 μl) e a reação recebeu radiação em um microondas a 140°C por 4 minutos. A mistura
15 bruta foi secada e purificada em silica gel (Eluente: 5% MeOH em DCM) para dar 3-(2,4-Dimetilfenil)-6-(piridina-2-ilmetiltio)piridazina (49 mg, 35%) como um sólido branco. ^1H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,49 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 6,32-6,37 (m, 2H); 6,45-6,52 (m, 2H); 6,75-6,78 (d, 1H); 6,84-6,87 (m, 2H); 6,95-6,98 (t, 1H); 7,67-7,68 (d, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$, 308).

- 20 O composto teve uma Ec_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 1,5 μM .

Exemplo 13a

6-(2,4-Dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tione

- 3-cloro-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina (Exemplo 13b) (1,36 g) foi
25 submetido a refluxo com tiouréia (473 mg; 6,2 mmol) em EtOH (25 ml) por 5 horas. A mistura foi evaporada, e água (45 ml) foi adicionada ao resíduo, seguida por Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol). O precipitado que se formou foi coletado por filtração, lavado com dietiléter e secado para dar 6-(2,4-Dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tione (1,12 g; 52%). ^1H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,29 (s, 3H); 2,32 (s,

3H); 7,12-7,30 (m, 2H); 7,29-7,31 (d, 1H); 7,46-7,49 (d, 1H); 7,65-7,68 (dd, 1H); MS (M+H, 217).

Exemplo 13b

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

5 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-ona (Exemplo 13c) foi aquecido com POCl₃ (5,15 ml; 55 mmol) a 85°C por 4 horas. Após o resfriamento e tratamento com gelo triturado, um sólido branco foi obtido e coletado para 1,36 g de 3-cloro-6-(2,4-dimetilfenil)piridazina. ¹H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,29 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 7,16-7,19 (m, 2H); 7,35-7,37 (d, 1H);
10 7,93-8,00 (dd, 2H); (M+H, 313).

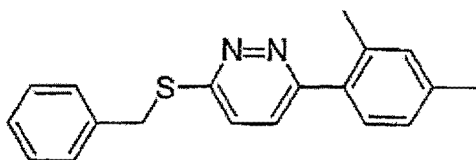
Exemplo 13c

6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-ona

Uma mistura de ácido glicólico monohidrato (920 mg, 10 mmol) e 2'-4'-dimetilacetofenona (4,45 ml, 30 mmol) foi mexida a 150°C por 2 horas.
15 Então, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e água (4 ml) foi adicionada seguida por NH₄OH aquoso concentrado (1 ml). A mistura foi lavada com DCM. À solução amoníaca foi adicionada hidrazina (314 µl, 10 mmol) e a solução foi submetida a refluxo por 3 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado por filtração para dar o produto
20 desejado como um sólido branco (1,1 g; 55%), ¹H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,22 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 6,93-6,95 (d, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,21-7,23 (d, 1H); 7,57-7,61 (d, 1H); 13,1 (bs, 1H); (M+H, 201).

Exemplo 14

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



25

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 13 utilizando-se brometo de benzil e 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-ona (Exemplo 13a). Rendimento: 53,5 mg (38%). ¹H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,29 (s, 3H); 2,34

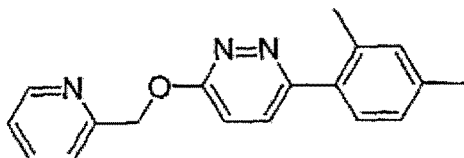
(s, 3H); 4,60 (s, 2H); 7,16-7,17 (m, 2H); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,47-7,49 (d, 2H); 7,64-7,72 (m, 2H); MS (M+H, 307).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 2,7 μ M.

5

Exemplo 15

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



3-Cloro-6-(piridina-2-ilmetoxi)piridazina (Exemplo 15a) (221 mg, 1 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 ml), EtOH (2 ml), e água (1,5 ml). Então, ácido 2,4-dimetilfenilborônico (150 mg, 1 mmol) foi adicionado, seguido por K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) e a mistura foi desgaseificada utilizando-se correntes de argônio.

Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (232 mg; 0,2 mmol) foi adicionado através de argônio e a mistura foi submetida a refluxo por uma noite. Os solventes foram removidos através de vácuo e um sólido residual foi extraído com EtOAc, e sucessivamente lavado com água e salmoura, secado através de $MgSO_4$, filtrado e evaporado. O material bruto foi purificado em sílica gel (Eluente: 50% EtOAc em hexanos) para dar 3-(2,4-Dimetilfenil)-6-(piridina-2-ilmetoxi)piridazina (169 mg, 58%) como um sólido branco. ^1H NMR (500 MHz, $dMSO$): δ 2,26 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 5,62 (s, 2H); 7,13-7,15 (m, 2H); 7,28-7,40 (m, 2H); 7,55-7,56 (d, 1H); 7,78-7,84 (m, 2H); 8,58-8,60 (d, 1H); MS (M+H, 292).

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 6,9 μ M.

25

Exemplo 15a

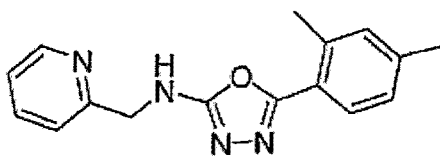
3-Cloro-6-(piridina-2-ilmetoxi)piridazina

A uma solução de NaH (1,44 g; 36 mmol, 60% em óleo mineral) em THF (15 ml) foi adicionado piridina-2-ilmetanol (1,16 ml, 12 mmol) e a mistura foi mexida por 30 minutos em temperatura ambiente. Então, 3,6-

dicloropiridazina (1,79 g; 14 mmol) foi adicionada e a mistura foi mexida a 55°C por 4 horas. A reação foi encharcada com água e NaHCO₃ saturado foi adicionado. O produto foi então extraído com EtOAc, secado através de MgSO₄, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em silica gel (Eluente: 80% EtOAc em hexanos) para dar 3-cloro-6-(piridina-2-ilmetoxi)piridazina como um sólido branco (1,64 g, 62%). ¹H NMR (500 MHz, *d*MSO): δ 5,57 (s, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,48-7,54 (m, 2H); 7,82-7,88 (m, 2H); 8,57-8,59 (dd, 1H); MS (M+H, 222).

Exemplo 16

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



10

A uma solução de 5-(2,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (Exemplo 16a) (94,5 mg; 0,5 mmol) em 5 ml de acetonitrila seca foi adicionado K₂CO₃ (207 mg; 1,5 mmol). À suspensão foi adicionado hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina (127 mg; 0,5 mmol) e a mistura foi mexida a 90°C por uma noite. O solvente foi removido através de vácuo e o sólido foi dissolvido em EtOAc, lavado sucessivamente com NaHCO₃ aquoso e salmoura, secado através de MgSO₄, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em silica gel para dar 5-(2,4-Dimetilfenil)-N-(piridina-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (136 mg, 97%) como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, *CdCl*₃): δ 2,34 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,07-7,08 (m, 2H); 7,21-7,33 (m, 2H); 7,64-7,68 (m, 2H); 8,59-8,60 (d, 1H); MS (M+H, 281).

20

O composto teve uma EC₅₀ para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 10,3 μM.

25

Exemplo 16a

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

A uma solução de 2,4-dimetilbenzohidrazida (Exemplo 16b) (2g) em dioxano seco (12 ml) foi adicionado brometo cianico (1,28 g; 12,2 mmol) seguido por uma solução de NaHCO₃ (1,02 g; 12,2 mmol) em água (12 ml). A

mistura resultante foi mexida por 2 horas em temperatura ambiente. A solução foi concentrada até 1/2 volume em vácuo e diluída com água (20 ml). O sólido resultante foi coletado e secado em vácuo para dar 5-(2,4-Dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (1,88 g, 82%) como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,29 (s, 3H); 2,52 (d, 3H); 7,13 (d, 1H); 7,16 (s, 3H); 7,54-7,56 (d, 1H); MS (M+H, 190).

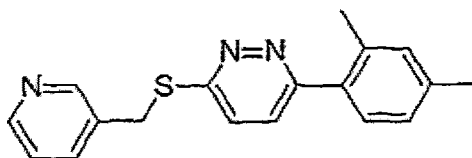
Exemplo 16b

2,4-dimetilbenzohidrazida

A uma solução de 2,4-dimetilbenzoato (2 g, 61 mmol) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 40 horas. Então, a mistura foi evaporada e secada sob vácuo para dar 2,4-dimetilbenzohidrazida como um sólido branco (2g, 100%; MS M+H, 165).

Exemplo 17

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



15

Preparado de maneira semelhante à do Exemplo 13 utilizando-se hidrobrometo de 3-(bromometil)piridina 6-(2,4-dimetilfenil)piridazina-3(2H)-tiona (Exemplo 13a). Rendimento: 39,5 mg (28%). ¹H NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 2,29 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 7,13-7,17 (m, 2H); 7,31-7,37 (m, 2H); 7,65-7,71 (m, 2H); 7,89-7,90 (d, 1H); 8,45-8,46 (m, 1H); 8,69-8,70 (d, 1H); MS (M+H, 308).

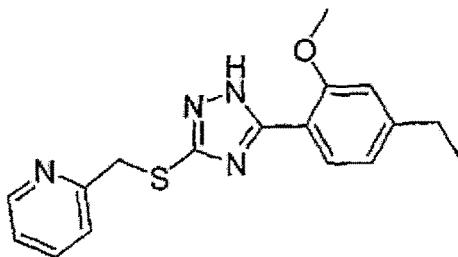
20

O composto teve uma EC_{50} para a ativação de um receptor do sabor umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 15,17 μ M.

25

Exemplo 18

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



A uma solução de 5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-
 tiona (Exemplo 18a) (100 mg; 0,43 mmol) em EtOH (2 ml) foi adicionado
 hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina (129 mg; 0,51 mmol). A suspensão foi
 5 aquecida a 60°C por 22 horas. A mistura reativa foi diluída com EtOAc e lavada
 sucessivamente com água e salmoura, secada através de MgSO₄, filtrada e
 evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel (Eluente: 5% MeOH em DCM)
 para dar 2-((5-(4-etil-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina (95
 mg) como um pó branco (68%). ¹H NMR (500 MHz, *d*MSO): δ 1,19-1,22 (t,
 3H); 2,63-2,69 (dd, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 6,93-7,03 (m, 2H); 7,25-7,29
 10 (m, 1H); 7,49-7,5 (m, 1H); 7,71-7,75 (m, 1H); 7,93-7,95 (d, 1H); 8,50-8,51 (d,
 1H); 13,65 (bs, 1H). MS (M+H, 327).

O composto teve uma *Ec*₅₀ para a ativação de um receptor do sabor
 umami hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK293 de 0,05
 15 μM.

Exemplo 18a

5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona

A uma solução de ácido 4-etil-2-metoxibenzóico (Exemplo 18b) (1
 g; 6,1 mmol) em piridina (6 ml) foi adicionado EDCI (1,2 g; 6,3 mmol) e a
 20 suspensão foi mexida em temperatura ambiente por 2 horas. Então,
 tiosemicarbazida (547 mg, 6 mmol) foi adicionado e a reação foi mexida em
 temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi evaporada até a secagem e
 então diluída com água. Um sólido branco foi coletado e lavado com água. O
 sólido foi suspenso em NaHCO₃ aquoso (1 M, 20 ml) e aquecido sob refluxo por
 25 2 dias. A suspensão foi filtrada a quente e a solução aquosa foi resfriada em gelo
 e acidificada a um pH igual a 3 com HCl concentrado. O sólido foi coletado,
 lavado com água e secado para dar 5-(4-etil-2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-

3(4H)-tiona como um pó branco (55%). MS (M+H, 236).

Exemplo 18b

Ácido 4-Etil-2-metoxibenzóico

Metil 4-etil-2-metoxibenzoato (Exemplo 18c) (2,01 g; 10,3 mmol)
5 foi suspenso em NaOH aquoso 1M (40 ml) e a mistura foi mexida a 60°C por uma noite. A mistura reativa foi resfriada até a temperatura ambiente e lavada com hexanos. A camada aquosa foi então separada e acidificada com HCl 6N a um pH igual a 2. Um precipitado branco foi coletado, lavado com água e secado para dar ácido 4-etil-2-metoxibenzóico (1,8 g; 97%) como um sólido branco. ¹H
10 NMR (500 MHz, *dMSO*): δ 1,16-1,20 (t, 3H); 2,60-2,65 (dd, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,82-6,84 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,57-7,59 (d, 1H).

Exemplo 18c

Metil 4-etil-2-metoxibenzoato

A uma solução de metil 4-cloro-2-metoxibenzoato (Exemplo 18d)
15 (4,16 g; 20,8 mmol) em THF (120 ml) e NMP (12 ml) foi adicionado através de atmosfera inerte acetilacetato de Ferro(III) (398 mg; 1,17 mmol) dando uma coloração vermelha. Então, EtMgBr (29 ml de solução 1M em éter) foi adicionado em gotas sob agitação vigorosa. A mistura se tornou marrom escura e então violeta e então foi mexida por mais 15 minutos. A reação foi diluída com
20 éter e encharcada após a adição de HCl aquoso (1M, 50 ml). O produto bruto foi extraído com éter e as camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água e salmoura, secada através de MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em silica gel (Eluente: 30% EtOAc em hexanos) para dar metil 4-etil-2-metoxibenzoato (2,01 g, 50%) como um óleo. ¹H NMR (500 MHz,
25 *dMSO*): δ 1,20-1,22 (t, 3H); 2,65-2,7 (dd, 2H); 3,9 (s, 3H); 6,8 (s, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,7 (m, 1H).

Exemplo 18d

Metil 4-cloro-2-metoxibenzoato

Uma suspensão de ácido 4-cloro-2-metoxibenzóico (5 g, 27 mmol)
30 em MeOH (18 ml) e H₂SO₄ (1,5 ml) foi submetida a refluxo por uma noite. O MeOH foi evaporado e o resíduo foi extraído com EtOAc e sucessivamente lavado com água e salmoura, secado através de MgSO₄, filtrado e evaporado para

dar metil 4-cloro-2-metoxibenzoato como um sólido branco (5,17 g; 9,6%).

Compostos de "Triazol" adicionais foram sintetizados (A1-22) ou comprados (A23-26) de Asinex, Rússia; A27 de Maybridge, Inglaterra, e
5 experimentalmente testados e demonstraram ter um nível relativamente alto de eficácia como ativadores de um receptor do sabor *umami* hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK 293. Os resultados desses testes são mostrados na Tabela A abaixo.

Tabela A. - Triazóis

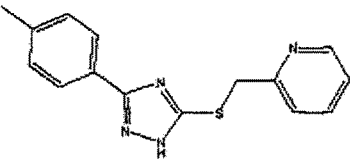
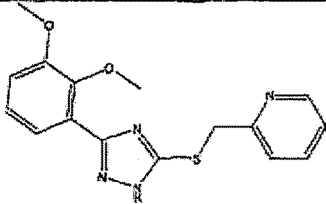
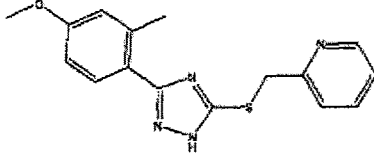
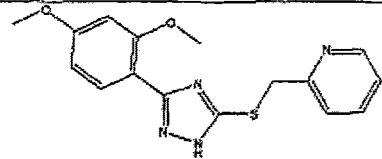
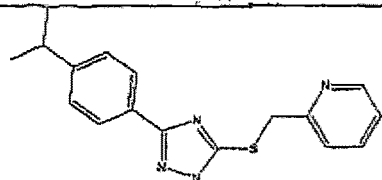
Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
A1	 2-((5-(p-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,17	2,19	0,01
A2	 2-((5-(2,3-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,18	1,9	0,01
A3	 2-((5-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,24	2,01	0,3
A4	 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,37	6,22	0,1
A5	 2-((5-(4-isopropilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,42	1,5	0,03

Tabela A. - Triazóis

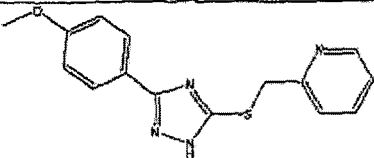
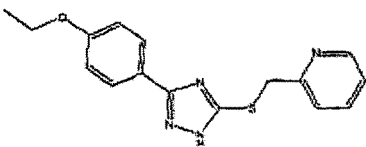
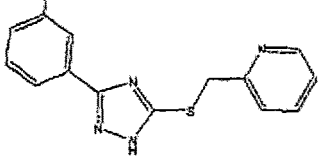
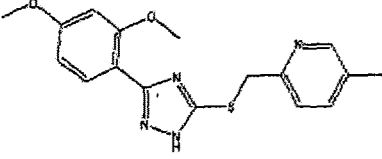
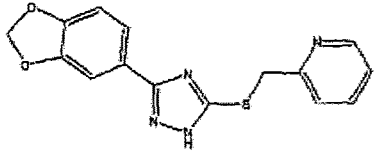
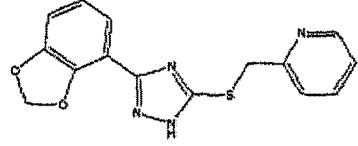
Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
A6	 2-((5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,52		
A7	 2-((5-(4-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,74	2,33	0,03
A8	 2-((5-m-tolil-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	0,94		
A9	 2-((5-(2,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-5-metilpiridina	1,07		
A10	 2-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,18	6,01	0,3
A11	 2-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,35		

Tabela A. - Triazóis

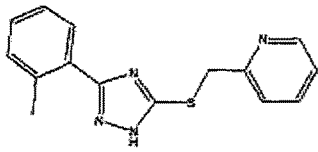
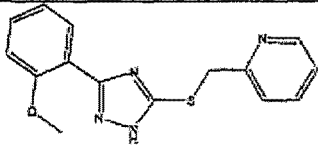
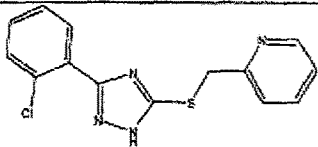
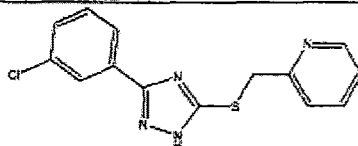
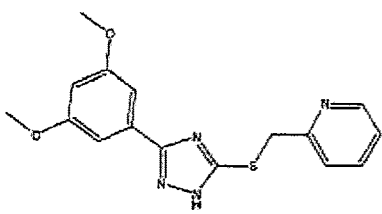
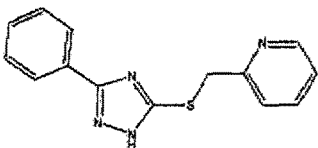
Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umani (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
A12	 2-((5-(o-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1,86	1,97	0,1
A13	 2-((5-(2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,12	7,36	0,3
A14	 2-((5-(2-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,48		
A15	 2-((5-(3-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,54	2	0,1
A16	 2-((5-(3,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,58	3,16	0,3
A17	 2-((5-fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	2,89	3,02	0,3

Tabela A. - Triazóis

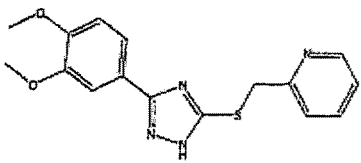
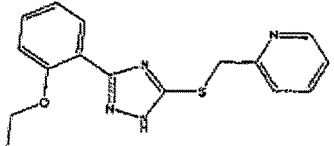
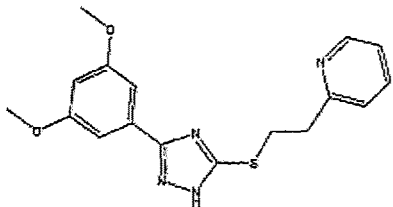
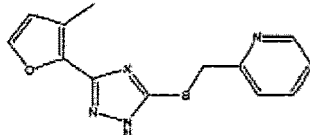
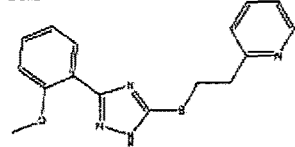
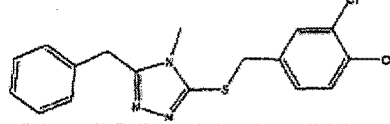
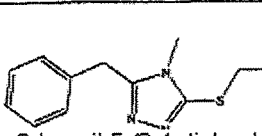
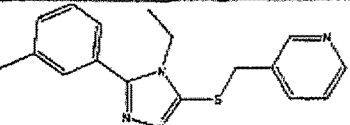
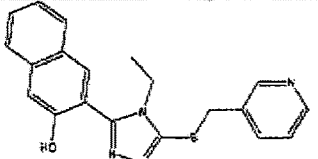
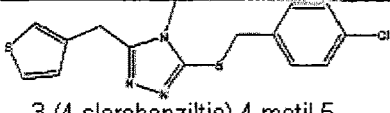
Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (µM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (µM)
A18	 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	4,08	2,13	0,3
A19	 2-((5-(2-etoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	6,49	2,01	0,3
A20	 2-((5-(2,5-dimetoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)piridina	7,37	4,84	0,3
A21	 2-((5-(3-metilfuran-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	9,41		
A22	 2-((5-(2-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)piridina	7,38		
A23	 3-benzil-5-(3,4-diclorobenziltio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol	12,95		

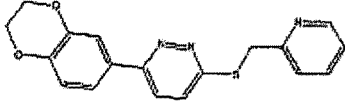
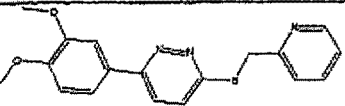
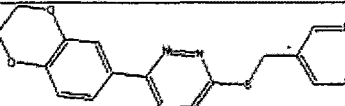
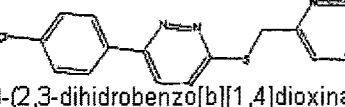
Tabela A - Triazóis

Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
A24	 3-benzil-5-(2,4-diclorobenziltio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol	6,05		
A25	 3-((4-etil-5-m-tolil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	13,06		
A26	 3-(4-etil-5-(piridina-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)naftaleno-2-ol	1,89		
A27	 3-(4-clorobenziltio)-4-metil-5-(tiofeno-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol	7,92		

Compostos de "piridazina" adicionais foram comprados (B1-2 da Asinex de Moscow, Rússia; B3 da ICN Biomedical Research de Irvine, Califórnia; B4 da Life Chemicals de Burlington, Canada) e experimentalmente

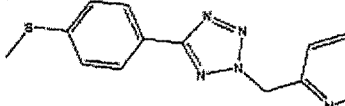
5 testados, e demonstraram ter boa eficiência como ativadores de um receptor do sabor *umami* hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK 293. Os resultados desses testes são mostrados na Tabela B abaixo.

Tabela B – Piridazinas

Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
B1	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-il)-6-(piridina-2-ilmetiltio)piridazina	0,6		
B2	 3-(3,4-dimetoxifenil)-6-(piridina-2-ilmetiltio)piridazina	1,7		
B3	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)-6-(piridina-3-ilmetiltio)piridazina	8,4		
B4	 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)-6-(piridina-3-ilmetiltio)piridazina	3,61		

Adicionalmente, um composto de "tetrazol" comprado da Ryan Scientific de Isle of Palms, Carolina do Sul, foi testado experimentalmente e demonstrou ter boa eficiência como um ativador de um receptor do sabor *umami* hT1R1/hT1R3 expresso em uma linhagem de células HEK 293. O resultado destes testes são mostrados na Tabela C abaixo.

Tabela C - Tetrazol

Composto No.	Composto	EC ₅₀ Umami (μM)	razão EC ₅₀ (vs. GMS)	@ (μM)
C1	 2-((5-(4-(metiltio)fenil)-2H-tetrazol-2-il)metil)piridina	5,91		

Experimentos do Sabor Umami com a Utilização de Participantes Humanos

Seleção Genérica de Participantes: Investigação básica de

participantes de testes do paladar sensorial. Potenciais participantes foram testados quanto a suas habilidades de ordenar e pontuar as intensidades de soluções que representam os cinco sabores básicos. Os participantes ordenaram e pontuaram a intensidade de cinco concentrações diferentes de cada um dos cinco seguintes compostos: sucrose (doce), cloreto de sódio (salgado), ácido cítrico (azedo), cafeína (amargo), e glutamato monossódico (*umami*). Para que sejam selecionados para a participação nos testes, os candidatos tinham que ordenar e pontuar corretamente as amostras quanto à intensidade, com um número razoável de erros.

10 **Testes Preliminares do Gosto:**

Os participantes selecionados no procedimento acima foram considerados qualificados para realizarem os procedimentos dos Testes Preliminares do Gosto. Os testes preliminares do gosto são utilizados para avaliar novos compostos quanto às suas intensidades em sabores básicos e sabores desagradáveis. Um pequeno grupo de participantes (n=5) provam aproximadamente 5 concentrações do composto (faixa tipicamente entre 1-100 μ M, em ciclos de metades logarítmicas, por ex., 1, 3, 10, 30 e 100 μ M) em água e em uma solução de de GMS 12 mM para avaliar a promoção. Os participantes pontuem os cinco sabores básicos (doce, salgado, azedo, amargo e *umami*) assim como os sabores desagradáveis (tais como químicos, metálicos, de enxofre) em uma escala de magnitudes marcada. As amostras são servidas em porções de 10 ml em temperatura ambiente. O objetivo do teste é determinar a concentração mais elevada em que não haja nenhum sabor desagradável repulsivo, e determinar se um sabor *umami* evidente ou se a promoção do sabor *umami* existe em qualquer uma das concentrações testadas.

Se o composto foi eficaz e não tiver nenhum gosto desagradável repulsivo, ele é testado com um painel de especialistas treinados em um maior estudo.

Seleção de Participantes Treinados

30 Um painel de especialistas treinados foi utilizado para avaliar mais profundamente os compostos que haviam sido testados com o teste do gosto preliminar.

Os participantes para o painel treinado foram selecionados a partir de um grupo maior de candidatos a participante de testes do gosto. Os participantes foram treinados quanto ao sabor *umami* ao ordenarem e pontuarem experimentos que utilizava combinações de GMS e MFI. Os participantes completaram uma série de testes de ordenação, pontuação e diferença a partir de referência com soluções de sabor *umami*. Nos experimentos de ordenação e pontuação, os participantes avaliaram concentrações fáceis de GMS (0, 8, 16, 36 mM) e concentrações mais difíceis de GMS (3, 6, 12, 18 mM de GMS) em água.

Testes de Compostos com Painel de Especialistas

Os compostos testados pelo painel treinado foram avaliados em experimentos de diferença a partir de referência. Aos participantes foi dada uma amostra de referência (GMS 12 mM + MFI 100 μ M) e foi pedido que pontuassem as amostras de -5 a +5 em termos da diferença no sabor *umami* com relação à referência (pontuação: -5 = gosto muito menos *umami* do que a referência; 0 = mesmo gosto *umami* da referência; +5 = gosto muito mais *umami* do que a referência). As amostras teste foram soluções com quantidades variáveis de GMS, MFI, e do composto. Tipicamente, cada sessão compara a amostra de referência a diversas amostras teste. Os testes tipicamente incluem várias amostras com concentrações variáveis de GMS e de MFI, assim como uma amostra placebo da própria referência, para avaliar a precisão do painel. Os resultados dos testes do gosto são descritos na Tabela D e mostram que os compostos da invenção demonstram fornecer o sabor *umami* ou a promoção do sabor *umami* em 1 μ M + GMS em comparação com 100 μ M MFI + GMS. Os compostos foram testados em confronto com a referência em amostras com e sem GMS 12 mM. Todas as amostras foram apresentadas em volumes de 10 ml em temperatura ambiente. Duas sessões foram completadas para cada composto teste para avaliar a reprodutibilidade do painel.

Teste do Gosto em Protótipo de Produto: poderia ser feito de modo semelhante ao descrito acima.

Tabela D. Resultados do Teste do Sabor Umami

Composto No.	Nomenclatura Química	Dados do Teste
Exemplo 1	2-((5-(2-metoxi-4- metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3- iltio)metil)piridina	12 mM GMS + 1 μ M cmpst 1 tão forte quanto 12mM GMS + 100 μ M MFI
Exemplo 1	2-((5-(2-metoxi-4- metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3- itio)metil)piridina	1 μ M cmpst 1 (na ausência de GMS) tão forte quanto 12mM GMS
Exemplo 3	2-((5-(2,4-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3- itio)metil)piridina	12 mM GMS + 0.3 μ M cmpst tão forte quanto 12mM GMS + 100 μ M MFI
Exemplo 4	2-((5-(4-Etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	12 mM GMS + 1 μ M cmpst tão forte quanto 12mM GMS + 100 μ M MFI
Exemplo 4	2-((5-(4-Etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)piridina	1 IIM cpd 4 (na ausência de GMS) tão forte quanto 12mM GMS

5

Exemplo 19**Preparação de Sopa através da Utilização de uma Solução de Estoque de Etanol**

Um composto da invenção é diluído utilizando-se etanol absoluto em até 1000 vezes a concentração desejada na sopa. O composto pode ser sonificado e/ou aquecido para que se obtenha uma completa solubilidade em etanol. A sopa é feita pela adição de 6g de uma base de caldo vegetal em 500 ml de água quente em uma tigela de vidro ou de pedra. A água é aquecida até 80°C. A concentração de GMS no caldo dissolvido é de 2,2 g/l e nenhum MFI é adicionado. Após a base de caldo ser dissolvida, a solução de estoque de etanol é adicionada à base da sopa. Para cada 500 ml de sopa, 0,5 ml do estoque de etanol 1000x é adicionado para uma concentração de etanol final de 0,1%. Caso o etanol interfira no gosto da sopa, uma concentração mais elevada da solução de estoque de etanol pode ser preparada desde que o composto seja solúvel.

20

Exemplo 20**Preparação de Batatas Fritas**

Uma composição portadora aceitável em termos comestíveis compreendendo um composto de Fórmula (I) é feita através da mistura do

composto de Fórmula (I) com uma mistura de sal (tipicamente uma mistura de cloreto de sódio com glutamato monossódico) de modo que 1,4% da mistura de sal adicionada p/p a batatas fritas resultasse a concentração de GMS e do composto de Fórmula (I) desejada. Para lpp final do composto nas batatas fritas,

5 7 mg do composto é misturado com 10 g de sal e/ou de GMS. A mistura é moída utilizando-se um almofariz até que fique bem misturada. As batatas são partidas em pequenos pedaços uniformes através da utilização de um liquidificador. Para cada 98,6 g de batata, 1,4 g da mistura de sal é incluída. Os pedaços de batata são primeiro aquecidos em um microondas por 50 segundos ou até que estejam

10 mornos. Os pedaços são espalhados em um grande pedaço de uma folha de alumínio. A mistura de sal é espalhada uniformemente sobre as batatas. As batatas são então colocadas em uma bolsa de plástico assegurando-se também que todo o sal tenha sido colocado na bolsa também. A mistura de sal e as batatas são então chacoalhadas para garantir que o sal fique uniformemente espalhado

15 sobre as batatas.

Exemplo 21

Preparação de Suco

Um composto de Fórmula (I) é diluído utilizando-se etanol absoluto em até 1000 vezes a concentração desejada em um suco de vegetais. A solução

20 alcoólica é ainda mexida com sabores naturais e/ou artificiais (incluindo o GMS) para fazer uma "chave". O sabor chave é mexido com uma porção de concentrado de suco de vegetais para assegurar a homogeneidade. O restante do concentrado de suco é diluído com água e misturado. Adoçantes, tais como o HFCS (High Fructose Corn Syrup), aspartame, ou sucralose, podem ser ali

25 misturados e mexidos. A porção de sabor/composto é adicionada como uma etapa final, e mexida.

Exemplo 22

Suco de Tomate Picante ou Mistura *Bloody Mary*

Um composto de Fórmula (I) é adicionado como um ingrediente

30 seco a uma mistura de temperos que pode incluir o GMS, e misturado profundamente. A mistura de temperos é dispersa em uma porção do molho de tomate, mexida, e esse molho misturado é mexido novamente no molho restante.

O molho é então diluído com água. Ele pode ser processado em alta temperatura por um curto tempo.

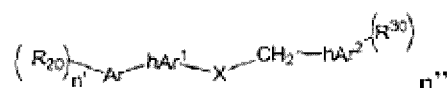
Será aparente aos versados na técnica que diversas modificações e variações podem ser feitas na presente invenção sem ultrapassar o escopo ou espírito da invenção. Outras modalidades da invenção se tornarão aparentes aos versados na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e a partir da prática da invenção aqui revelada. É pretendido que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados como apenas exemplificativos, sendo o verdadeiro escopo e espírito de algumas das modalidades da invenção indicados pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição Comestível de Gosto Modificado, caracterizada por que compreende:

a) pelo menos um produto comestível ou um ou mais precursores dos mesmos e

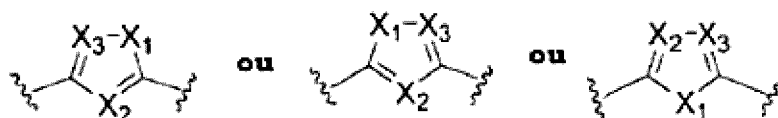
b) pelo menos uma quantidade moduladora de sabor salgado de pelo menos um composto possuindo a fórmula:



em que

i) Ar é selecionado a partir de um anel de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofurano, pirrolil, benzofuranil, benzofuranil ou benzopirrolo, radicais substituintes R^{20} a eles ligados, em que cada radical R^{20} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, hidroxil, NH_2 , SH , SO_3H , $P(O)(OH)_2$, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_8) alcoxila, (C_1-C_8) alcoxi- (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) hidroxialquila e (C_1-C_6) haloalquila;

ii) hAr^1 tem a estrutura:



(1) X_1 é NH , O ou S ;

(2) X_2 é N ;

(3) X_3 é N ; e

iii) X é O, S, S(O), SO₂;

iv) n' e n'' são, cada um independentemente, selecionados a partir do inteiro zero, um, dois ou três;

v) hAr² é um anel de piridil, pirazinil ou pirimidinil;

cada R³⁰ é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, hidroxil, NH₂, SH, SO₃H, P(O)(OH)₂, um átomo de halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₈)alcoxila, (C₁-C₈)alcoxi-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)hidroxialquila, (C₁-C₆)haloalquila;

ou um sal comestivelmente aceitável dos mesmos.

2. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que o composto possui um EC₅₀ para um receptor de umami hT1R1 / hT1R³ de menos do que cerca de 30 μM.

3. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto tem um peso molecular de 175 a 500 gramas por mole.

4. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto tem entre 10 e 22 átomos de carbono.

5. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os radicais R²⁰ e R³⁰ são selecionados independentemente entre hidrogênio, hidroxila, SH, NH₂, um halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₈)alcoxila, (C₁-C₈)alcoxi-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)hidroxialquila ou (C₁-C₆)haloalquila.

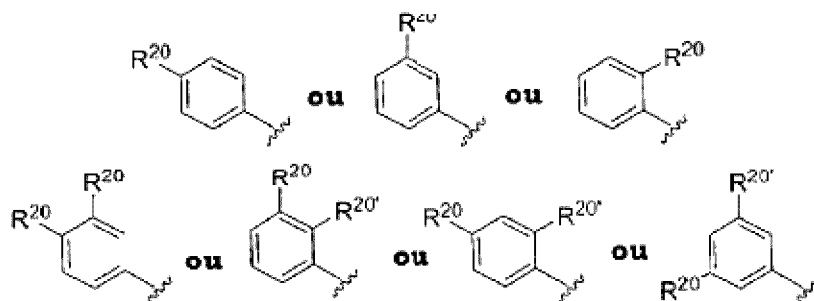
6. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os radicais R²⁰ e R³⁰

são selecionados independentemente de entre grupos hidrogênio, hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

7. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar compreende um anel fenil.

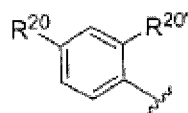
8. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que os radicais R^{20} são selecionados independentemente de entre hidroxil, SH, NH_2 , um halo-gênio ou um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila.

9. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar tem a estrutura:



em que os radicais R^{20} e $\text{R}^{20'}$ são independentemente selecionados a partir de hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

10. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar tem a estrutura:



em que os radicais R^{20} e $R^{20'}$ são independentemente selecionados a partir de grupos hidrogênio, hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifhioromethyl, metoxi, etoxi e isopropoxi.

11. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar compreende um grupo piridil, pirazinil ou pirimidinil.

12. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que os radicais substituintes R^{20} são independentemente selecionados a partir de grupos de hidrogênio, hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

13. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que Ar compreende um anel furanil, ou tiofuranil.

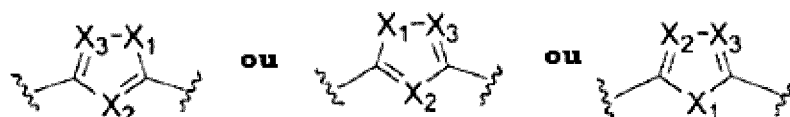
14. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 14, **caracterizada** pelo fato de que os radicais substituintes R^{20} são independentemente selecionados a partir de grupos, hidroxil, fluor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

15. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que Ar compreende um anel benzo-furanil, benzotiofuranil ou benzopirrolil.

16. Composição Comestível de Gosto Modificado de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os radicais R^{20} e R^{30} são selecionados independentemente a partir de grupos hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

17. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a

Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que hAr^1 tem a estrutura:



(1) X_1 é NH;

(2) X_2 é N;

(3) X_3 é N.

18. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por X ser O, S ou SO_2 .

19. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por X ser SO_2 .

20. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o símbolo X é S, ou O.

21. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por X ser S.

22. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que X ser O.

23. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar compreende um anel benzofuranil ou benzotiofuranil.

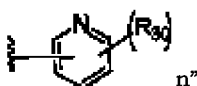
24. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Ar compreende um anel benzofuranil.

25. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a

Reivindicação 1, **caracterizada** por que os radicais R^{20} são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, metoxi e etoxi.

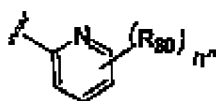
26. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que hAr^2 compreende um anel pirazinil ou pirimidinil.

27. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de hAr^2 tem a estrutura:



em que n'' é um número inteiro selecionado de entre 0, 1, 2 ou 3 e cada R^{30} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste num grupo hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

28. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o radical piridina é um radical 2-piridina que tem a estrutura:



em que n'' é um número inteiro selecionado de entre 0, 1, 2 ou 3 e cada R^{30} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo num grupo hidroxil, fluor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

29. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que n'' é 0.

30. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a

Reivindicação 1, **caracterizada** por que n° é 1.

31. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda, pelo menos, uma quantidade moduladora do sabor salgado do glutamato monossódico.

32. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o $\log^{10}$ do coeficiente de partição do composto entre n-octanol e a água é inferior a 5,5.

33. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um alimento para consumo animal.

34. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um alimento para consumo humano.

35. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser selecionada a partir do grupo que consiste em confeitos, produtos de panificação, sorvetes, produtos lácteos, petiscos doces ou salgados, produtos de *snack*-bares, produtos de substituição de refeição, refeições prontas, sopas, massas, macarrão, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, óleos e gorduras, alimentos para bebês e acompanhamentos.

36. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de compreender uma ou mais carnes, aves, peixe, vegetais, grãos ou frutas.

37. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com

cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um alimento congelado, um alimento não cozido ou um alimento total ou parcialmente cozinhado.

38. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser uma sopa, uma sopa desidratada ou concentrada ou uma sopa seca.

39. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um lanche.

40. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um produto de ajuda à cozedura, um produto de solução de refeição, um produto acessório de alimentação, um tempero ou uma mistura de tempero.

41. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que é uma bebida, uma mistura de bebidas ou um concentrado de bebida.

42. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de ser um refrigerante ou um suco.

43. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que é uma bebida alcoólica.

44. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto se encontra presente no produto comestível a uma concentração de cerca de 0,01 ppm a cerca de 30 ppm.

45. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de o composto estar presente numa concentração de cerca de 0,05 ppm a cerca de 15 ppm.

46. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de o composto estar presente numa concentração de cerca de 0,1 ppm a cerca de 3 ppm.

47. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que uma solução aquosa compreendendo cerca de 10 ppm do composto tem um sabor salgado, como avaliado pela maior parte de um painel de pelo menos oito testadores do gosto humano.

48. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que uma solução aquosa compreendendo cerca de 10 ppm de composto e 12 mM de glutamato monossódico tem um maior sabor salgado, em comparação com uma solução aquosa de controle compreendendo 12 mM de glutamato monossódico, como determinado pela maioria de um painel de pelo menos oito testadores do gosto humano.

49. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que uma solução aquosa compreendendo cerca de 10 ppm de composto e 12 mM de glutamato monossódico tem um aumento do sabor salgado, em comparação com uma solução aquosa de controle compreendendo 12 mM de glutamato monossódico e 100 uM monofosfato de inosina, como determinado pela maioria de um painel de pelo menos oito testadores do gosto humano.

50. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto é um agonista de sabor para um receptor de hT1R1 / hT1R³.

51. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto possui um EC₅₀ para um receptor hT1R1 / hT1R³ expressa numa linha celular HEK293-Gal5 de menos do que cerca de 10 µM.

52. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto possui um EC₅₀ para o receptor hT1R1 / hT1R³ expresso numa linha celular HEK293-Gal5 inferior a cerca de 2 µM.

53. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto, quando dissolvido numa solução aquosa que compreende cerca de 1 µM do composto de Fórmula 1, diminui o EC₅₀ observado de glutamato monossódico para um receptor hT1R1 / hT1R³ expresso numa a linha celular HEK293-Gal5 em, pelo menos, 50%.

54. Composição Comestível de Gosto Modificado, 40. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de possuir um maior sabor salgado, em comparação com a composição comestível preparada sem o composto, tal como avaliado por uma maioria de um painel de pelo menos oito testadores do gosto humano.

55. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o composto é comestivelmente aceitável.

56. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com cada uma das Reivindicações 1-31, **caracterizada** pelo fato de que o

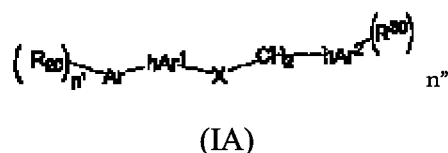
composto, quando combinado com ração para ratas e alimentada a ratas Cr1:CD(SD)IGS BR a uma concentração de cerca de 100 miligramas / quilograma de peso corporal / dia, durante 90 dias não provoca efeitos tóxicos adversos sobre as ratas.

57. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, caracterizado por que compreende:

a) proporcionar pelo menos um produto comestível ou um ou mais precursores do mesmo e

b) combinar o produto comestível ou um ou mais precursores do mesmo com pelo menos um composto da Fórmula (IA) ou um sal comestivelmente aceitável do mesmo, de modo a formar um produto comestível modificado compreendendo pelo menos cerca de 0,01 ppm de um ou mais dos compostos de fórmula (IA);

em que o composto de fórmula (IA) tem a fórmula:



e em que

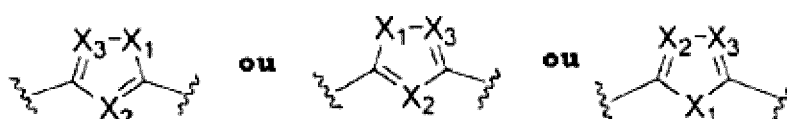
i) n' é zero, um, dois ou três e cada R^{20} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxil, SH, NH_2 , um halogênio, hidrogênio, SO_3H , P(O)(OH)_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ hidroxialquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ haloalquila,

ii) n'' é igual a zero, um, dois ou três e cada R^{30} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxil, SH, NH_2 , um halogênio, hidrogênio, SO_3H , P(O)(OH)_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxila, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ hidroxialquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ haloalquila,

iii) X é O, S, S(O) ou SO₂,

8iv) Ar é um anel fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, furanil, tiofuranil, pirrolil, benzofuranil, benzotiofuranil ou benzopirrolil

v) hAr¹ tem a estrutura:



em que

(1) X₁ é NH, O ou S,

(2) X₂ é N,

(3) X₃ é N e

vi) hAr² é um anel piridil, pirazinil ou pirimidinil.

58. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que os radicais R²⁰ e R³⁰ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidroxil, SH, NH₂, um halogênio, (C₁-C₆)alquila, alcoxil, (C₁-C₈)alcoxi-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)hidroxialquila ou (C₁-C₆)haloalquila.

59. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que os radicais R²⁰ e R³⁰ são selecionados independentemente de entre o grupo consistindo nos grupos hidroxil, flúor, cloro, NH₂, metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

60. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que o

símbolo Ar é um anel fenil, n' é um ou dois e cada R²⁰ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi-e etoxi.

61. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que Ar é um anel furanil, n' é um ou dois e cada R²⁰ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi e etoxi.

62. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X é S ou O.

63. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** por X ser S.

64. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** por X ser O.

65. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X₁ é NH.

66. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X₂ é N.

67. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X₂ é CH.

68. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X₃ é

N.

69. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X_3 é CH.

70. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que X_2 e X_3 são N.

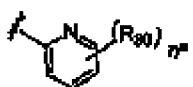
71. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 67, **caracterizado** pelo fato de que X_1 é NH e X_2 e X_3 são N.

72. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que hAr^2 tem a estrutura:



73. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 72, **caracterizado** por que cada R^{30} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxil, flúor, cloro, NH_2 , metil, etil, isopropil, trifluormetil, metoxi, etoxi e isopropoxi.

74. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 72, **caracterizado** pelo fato de que o radical de piridina é um radical 2-piridina que tem a estrutura:



75. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível,

de acordo com a Reivindicação 74, **caracterizado** por que n" é 0.

76. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 74, **caracterizado** por n" é 1.

77. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com a Reivindicação 76, **caracterizado** por que R³ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxil, SH, NH₂, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ e OCH₃.

78. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é um alimento para consumo humano.

79. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de o produto comestível modificado é selecionado a partir do grupo que consiste em confeitos, produtos de pastelaria, gelados, produtos lácteos, *snacks* doces ou salgados, cantinas, produtos de substituição de refeição, refeições prontas, sopas, massas, macarrão, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, óleos e gorduras, alimentos para bebês e acompanhantes.

80. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado compreende uma ou mais carnes, aves, peixe, vegetais, grãos ou frutas.

81. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é um alimento congelado, um alimento não cozido ou um alimento total ou parcialmente cozinhado.

82. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é uma sopa, uma sopa desidratada ou concentrada ou uma sopa seca.

83. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é um lanche.

84. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é um produto de ajuda à culinária, um produto de solução de refeição, um produto acessório de alimentação, um tempero ou uma mistura de tempero.

85. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é uma bebida, uma mistura de bebidas ou um concentrado de bebida.

86. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é um refrigerante ou um suco.

87. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o produto comestível modificado é uma bebida alcoólica.

88. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o composto de Fórmula 1 está presente no produto comestível modificado a uma concentração de cerca de 0,01 ppm a cerca de 30 ppm.

89. Método Para Modular o Sabor Salgado de Produto Comestível, de acordo com cada uma das Reivindicações 57-77, **caracterizado** pelo fato de que o composto de Fórmula 1 está presente no produto comestível modificado numa concentração de cerca de 0,1 ppm a cerca de 3 ppm.

90. Produto, caracterizado pelo fato de que é produzido pelo processo conforme definido em cada uma das Reivindicações 57-77.

91. Composição Comestível de Gosto Modificado, caracterizada por que compreende:

a) pelo menos um produto comestível ou um ou mais precursores dos mesmos e

b) pelo menos cerca de 0,01 ppm de um ou mais compostos conforme definidos na Reivindicação 1 ou um sal comestivelmente aceitável dos mesmos e em que a composição comestível de gosto modificado é um produto comestível de sabor modificado.

92. Composição Comestível de Gosto Modificado, de acordo com a Reivindicação 91, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais compostos estão presentes no produto comestível de sabor modificado numa concentração de cerca de 0,01 ppm a cerca de 40 ppm.

93. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula:

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

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

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

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

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

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

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

ou um sal comestivelmente aceitável dos mesmos.