

(19) **KG** (11) **281** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07K 5/075; A23L 1/236**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960521.1

(22) 02.09.1996

(31) 9213615

(32) 12.11.1992

(33) FR

(86) PCT/FR 93/01103 (10.11.1993)

(46) 30.06.2000, Бюл. №2

(76) Клод Нофр, Жан-Мари Тинти (FR)

(56) US, патент №3475403, C07G 7/00, 1969

US, патент №4645678, A23L 1/236, 1987

EP, заявка №0107597, C07C 103/52, 1984

GB, патент №1572536, A23L 1/236, 1980

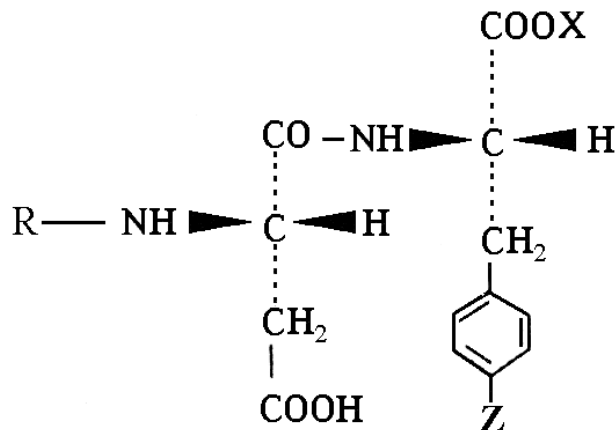
SU, патент №910117, C07K 5/075, 1982

SU, а.с. №544367, A23L 1/236, 1977

FR, патент №2549068, C07K 5/06, 1985

(54) **Производные аспартама или их физиологически приемлемые соли, способ их получения, подслащающее средство**

(57) Предметом настоящего изобретения являются соединения общей формулы:



в которой R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:

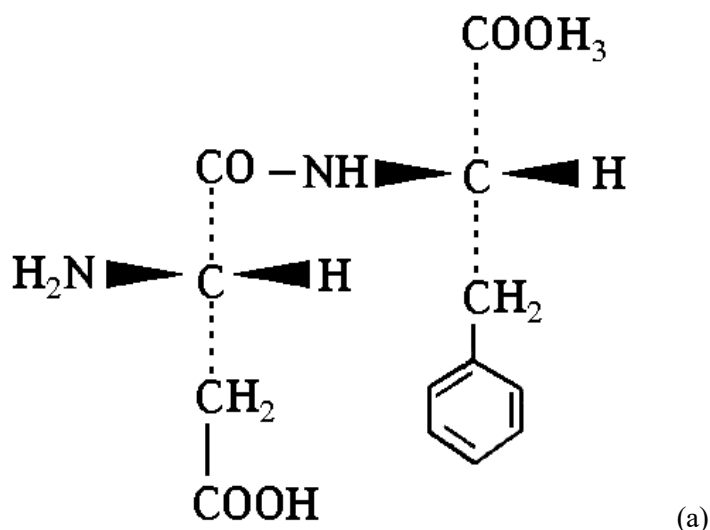
$\text{CH}_3/\text{CH}_2/2\text{CH}_2$; $/\text{CH}_3/2\text{CHCH}_2$; $/\text{CH}_3/2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2/\text{CH}_3\text{CH}_2/2\text{CHCH}_2$; $/\text{CH}_3/3\text{CCH}_2\text{CH}_2$; циклогексил, циклогептил, циклооктил, цикlopентилметил, циклогексилметил, 3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметилциклопентил, 3-метилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил, 2-гидросициклогексил 3-[4-гидрокси-3-метоксифенил]-пропил, 3-[4-гидрокси-3-метоксифенил]-2-пропенил, 3-[4-гидрокси-3-метоксифенил]-1-метилпропил и 3-/4-гидрокси-3-метоксифенил-1-метил-2-пропенил; X выбирается среди групп: CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}/\text{CH}_3/2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $\text{C}/\text{CH}_3/3$; Z - означает атом водорода или OH-группу; и физиологически приемлемые соли этих соединений. Эти соединения пригодны в качестве подслащающих агентов. 3 с. и 4 з.п. ф-лы, 2 ил., 2 табл.

Предметом изобретения являются новые соединения, производные аспартама и пригодные в качестве подслащающих агентов, а также способ их получения.

Эти новые соединения особенно пригодны для подслащивания различных продуктов, в особенности напитков, пищевых продуктов, кондитерских изделий, булочных сдоб, жевательных резинок, продуктов гигиены и предметов туалета, а также косметических, фармацевтических и ветеринарных продуктов.

Известно, что подслащающий агент для того, чтобы его можно было использовать в промышленном масштабе должен обладать с, одной стороны, интенсивной сладостью, позволяющей снизить стоимость при использовании, и, с другой стороны, удовлетворительной стабильностью, т.е. должен быть совместим с условиями использования.

Из подслащающих агентов, имеющихся в настоящее время в продаже, дипептидное производное, 1-метилвый сложный эфир N-L - α - аспартил - L - фенилаланина, известный под названием аспартам, следующей формуле (a):



на сегодняшний день является наиболее используемым (патент US 3 492 131). Одним из отличительных признаков этого соединения является его химический состав на основе двух природных аминокислот: L-аспарагиновой кислоты и L-фенилаланина. Относительно небольшая сладость этого соединения составляет около 120-180-кратной таковой сахарозы, в расчете на вес. Несмотря на отличные органолептические качества, это соединение обладает основным недостатком, заключающимся в том, что оно является дорогостоящим продуктом вследствие его относительно низкой подслащающей интенсивности, и обладает довольно слабой стабильностью при некоторых условиях использования подслащающих агентов, особенно в нейтральной среде, что ограничивает области его применения в промышленности.

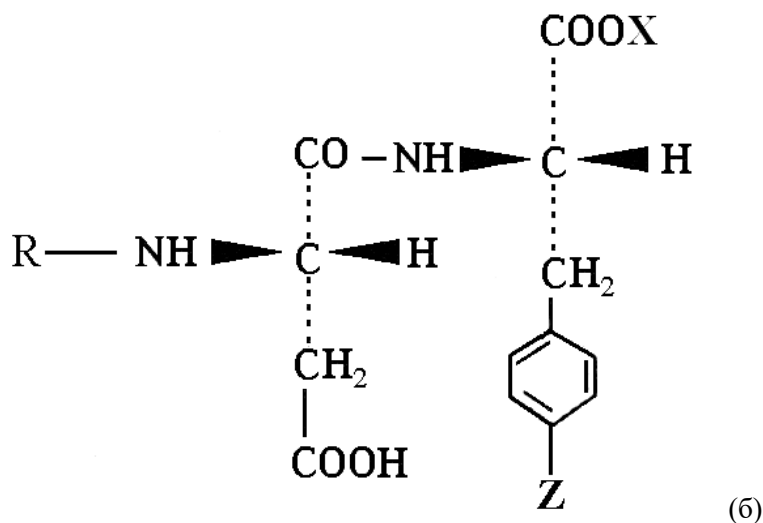
Следовательно, для пищевой промышленности существует необходимость в новом подслащающем агенте, который обладает повышенной подслащающей активностью, чтобы снизить его себестоимость, и который, по крайней мере, так же устойчив и даже более устойчив, чем аспартам, особенно в нейтральной среде. Так, уже синтезированы многочисленные дипептиды или дипептидные аналоги, обладающие сладким вкусом (см., например, J.M.Janusz, in Progress in Sweeteners, Ed.T.N.Grenby, Elsevier, London, 1989, pp. 1-46) но, на сегодняшний день, за исключением аспартама, ни один не отвечает основным требованиям, предъявляемым к подсла-

щивающему агенту, а именно, как отличные органолептические качества, достаточно высокая подслащивающая интенсивность для снижения стоимости при использовании, достаточная стабильность.

Совершенно неожиданным образом найдено, и это составляет основу настоящего изобретения, что подслащивающая способность аспартама может быть очень сильно повышена за счет фиксации на свободном амине аспартама некоторых радикалов, в частности, соответствующих пригодных углеводородных радикалов, подслащивающая способность аспартама, таким образом, может быть увеличена вплоть до 80-кратной, причем подслащивающая интенсивность изменяется в зависимости от специфической природы радикала R.

Результаты действия той же самой природы уже наблюдали со сложным этиловым, изопропиловым, пропиловым и трет.-бутиловым эфирами N-L- α -аспартил-L-фенилаланина (патент US 3 492 131) и с 1-метиловым эфиром N-L и - α -аспартил-L-тирозина (патент US 3 475 403).

Согласно первому аспекту, следовательно, настоящая заявка относится к соединениям формулы (6):



в которой:

R выбирается из группы, включающей следующие радикалы: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$; $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$; циклогексил, циклогептил, циклооктил, цикlopентилметил, циклогексилметил,

3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметил-циклопентил, 3-метил-циклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил, 2-гидросициклогексил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-пропенил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метилпропил и 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метил-2-пропенил;

X выбирается среди групп: CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

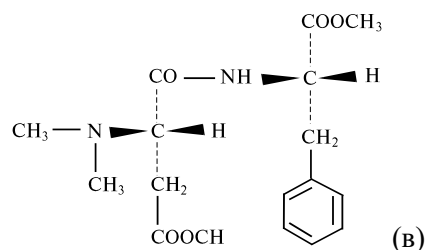
Z - означает атом водорода или OH-группу; так же, как к физиологически приемлемым солям этих соединений.

N-замещенные производные аспартама, обладающие повышенной подслащивающей способностью, уже были описаны в уровне техники. Так, в патенте EP 0 107 597 (патент US 4 645 678) описываются соединения N-фенилкарбамоиласпартам или N-фенилтиокарбамоиласпартам, подслащивающая способность которых может достигать вплоть до величины в 55 000 раз выше таковой сахарозы. Однако, нет никакого структурного сходства между этими N-фенилкарбамоильной или N-фенилтиокарбамоильной группами и N-углеводородными группами соединений изобретения.

Также описаны другие N-замещенные производные аспартама (см., например, J.M.Janusz, цитированы выше), но речь также идет о соединениях, не имеющих никакой связи в отношении структуры с N-углеводородными производными изобретения.

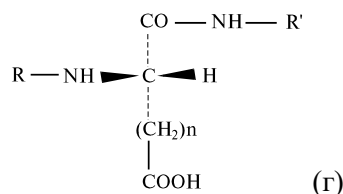
В самом деле, в уровне техники существует неблагоприятное предубеждение, которое вплоть до настоящего времени разубеждает специалиста ориентироваться на поиск N-углеводородных производных аспартама с повышенной подслащивающей способностью. Так, известное из

литературы единственное N-углеводородное производное аспартама, а именно 1-метилвый эфир N-N,N-диметил-L-α-аспартил-L-фенилаланина следующей формулы (в):



описывается как обладающее горьким вкусом (R.H.Mazur et al., J.Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2684-2691).

Исследования, проведенные заявителем, впрочем, позволили констатировать, что органо-лептические свойства N-углеводородных производных аспартама совершенно нельзя было предусмотреть и что структурно очень близкие углеводородные группы приводят к производным аспартама, которые могут быть, в зависимости от случая, сладкими, горько-сладкими, горькими или безвкусными. Кроме того, в патенте EP-0 338 946 (патент US 4 935 517), заявители описали N-углеводородные производные L-аспарагиновой (n=1) или L-глутаминовой (n=2) кислот, отвечающие следующей общей формуле (г):



в которой радикал R представляет собой углеводородную группу с 5-13 C - атомами, насыщенную или ненасыщенную, ациклическую, циклическую или смешанную; радикал R' представляет собой 4-цианофенильную, 2-цианопиридин-5-ильную или 2-цианопиридин-5-ильную группу; и "n" равно 1 или 2.

Соединения настоящего изобретения отличаются от этих соединений уровня техники тем, что они представляют собой специфические производные L-аспарагиновой кислоты, включающие группу R', которая не обладает никакой структурной аналогией с группами, определенными в патенте EP-0 338 946, и их активность зависит от выбора специфических N-углеводородных групп.

Изучение соотношений структура-активность, проведенные настоящими изобретателями, в действительности позволили констатировать, что наиболее эффективные N-углеводородные группы, согласно патенту EP-0 338 946 в качестве уровня техники, путем комбинации с аспартамом, приводят к горьким или горько-сладким соединениям. Так, это место особенно с н-гептильной группой, которая, согласно уровню техники, приводит к одному из соединений с наиболее сильным сладким вкусом, но, которая, скомбинированная с аспартамом, дает соединение с очень сильным горьким привкусом.

Кроме того, продемонстрировано, что стабильность характерных соединений изобретения более высокая, чем таковая аспартама, в обычных условиях применения для пищевых продуктов. Это представляет собой тем более значительное преимущество ввиду того, что одно из ограничений для использования аспартама в некоторых пищевых продуктах проистекает из его очень незначительной стабильности в близкой к нейтральной среде, т.е. для pH-значений, близких к 7, которые часто встречаются в продуктах, таких как молочные продукты, мучные кондитерские изделия или другие продукты, которые требуют выпечки при высокой температуре, жевательные резинки, зубные пасты.

Изучения старения, ускоренного продолжительным нагреванием при 70 °C водного раствора с pH=7, характерного соединения изобретения, а именно сложного 1-метилового эфира N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил)-L-фенилаланина, сладость которого в 10 000 раз выше таковой

сахарозы, показывает, что он имеет период полураспада около 6 часов, тогда как период полураспада аспартама в тех же условиях составляет только 10 минут, что соответствует соединению согласно изобретению, в 36 раз более высокой стабильности, чем таковая аспартама. Сравнимые результаты получают для других характерных соединений изобретения.

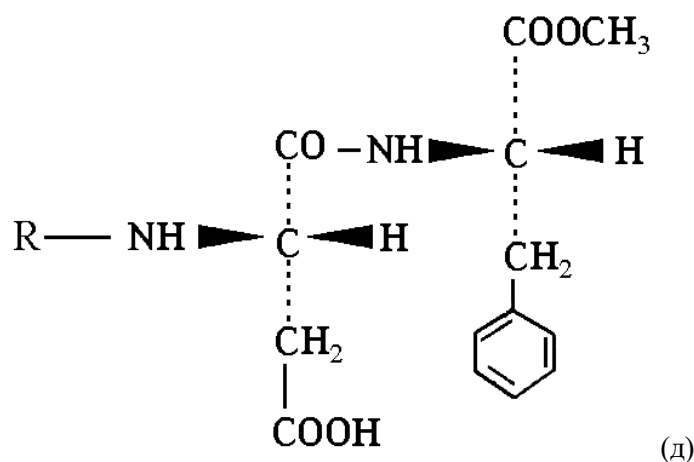
Также показано, что стабильность соединений изобретения по крайней мере такая же, даже улучшенная, в кислой среде с pH значением около 3, которое соответствует pH-значению газированных напитков, которые представляют собой одно из главных применений подслащивающих средств.

Вследствие своей повышенной подслащивающей способности, другое преимущество соединений изобретения, по сравнению с аспартамом, заключается в том, что при их использовании в пищевых продуктах можно применять очень незначительные количества активного агента.

Следовательно, часто проблематичное присутствие в пищевых продуктах некоторых составляющих аспартама, а именно L-фенилаланина и метанола очень сильно понижается за счет использования подслащивающего вещества настоящего изобретения. Таким образом, например, можно заменять, в расчете на литр газированного напитка, 550 мг аспартама примерно на 7 мг описанного в настоящем изобретении сложного 1-метилового эфира N-(N-(3,3-диметилбутил)-L- α -аспартил)-L-фенилаланина, и таким образом снижать примерно вплоть до 80 раз количества L-фенилаланина и метанола, которые могут потребляться при этом сохраняя идентичные органолептические качества.

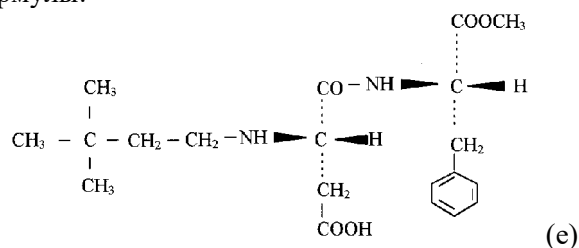
Настоящее изобретение, следовательно, позволяет получать впервые новые N-углеводородные производные аспартама или его аналогов, которые обладают отличными органолептическими качествами, ассоциированными с очень высокой подслащивающей способностью вплоть до 10 000 раз выше таковой сахарозы, в расчете на вес, и по крайней мере подобной или большей стабильностью, что, по сравнению с аспартамом, имеет следствием расширение возможностей применения в пищевых продуктах.

Особенно предпочтительная форма реализации изобретения отвечает следующей общей формуле (д):

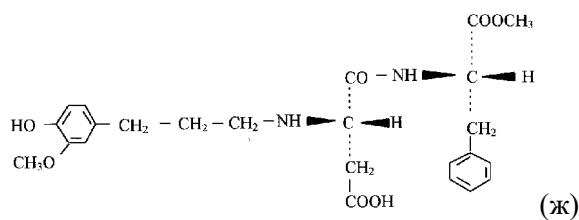


где R имеет вышеуказанное значение.

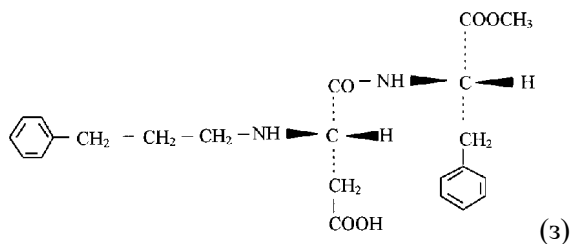
Соединением, отвечающим особенно предпочтительной форме реализации изобретения, является сложный 1-метилвый эфир N-(N-(3,3-диметилбутил)-L- α -аспартил)-L-фенилаланина (соединение 6 таблицы 1) формулы:



или сложный 1-метилвый эфир N - (N-(3-(4-(гидрокси-3-метоксифенил)-пропил)-L- α -аспартил)-L- фенилаланина (соединение 18 таблицы 1) формулы:



или еще сложный 1-метилвый эфир N-(N-(3-фенилпропил)-L-α-аспартил)-L-фенилаланина (соединение 12 таблицы 1) формулы:



Соединения изобретения также могут быть превращены в соли с помощью неорганических или органических, физиологически приемлемых кислот или оснований, следствием чего является увеличение их растворимости. Предпочтительно эти соединения превращают в соли, которые представляет собой гидрохлориды или соли натрия, калия, аммония, кальция или магния.

Согласно второму аспекту, настоящая заявка относится к соединениям изобретения в качестве подслащающих агентов, подслащающим композициям, включающим в качестве подслащающего агента по крайней мере одно вышеуказанное соединение, и использованию соединений изобретения для подслащивания разнообразных продуктов, указанных выше.

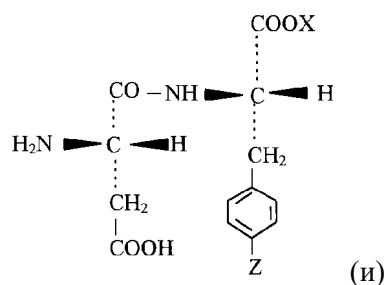
Подслащающие агенты настоящего изобретения можно добавлять в любой пищевой продукт, которому хотят придать сладкий вкус, при условии их добавления в количествах, достаточных для достижения желательного уровня сладкости. Оптимальная используемая концентрация подслащающего агента зависит от разных факторов, таких как, например, подслащающая способность подслащающего агента, условия хранения и использования продуктов, отдельные составляющие продуктов и желательный уровень сладкости. Любой специалист легко может определить оптимальное количество подслащающего агента, которое нужно использовать для получения пищевого продукта, осуществляя обычную дегустацию. Подслащающие агенты настоящего изобретения обычно добавляют к пищевым продуктам в количествах, согласно подслащающей способности соединения, 0.5-50 мг подслащающего агента на килограмм или литр пищевого продукта. Концентрированные продукты (концентраты) очевидно должны содержать более высокие количества подслащающего агента и затем их нужно разбавлять согласно конечным намерениям использования.

Подслащающие агенты настоящего изобретения можно добавлять в чистом виде в подслащиваемые продукты, но, в соответствии с их повышенной подслащающей способностью, их обычно смешивают с соответствующим носителем или соответствующим наполнителем.

Предпочтительно, соответствующие носители или наполнители выбирают в группе, включающей полидекстрозу, крахмал, мальтодекстрины, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, альгинат натрия, пектины, камеди, лактозу, мальтозу, глюкозу, лейцин, глицерол, маннитол, сорбитол, бикарбонат натрия, фосфорную, лимонную, винную, фумаровую, бензойную, сорбиновую, пропионовую кислоты и их соли натрия, калия и кальция; и их эквиваленты.

Подслащающие агенты согласно изобретению можно вводить в пищевой продукт индивидуально, в качестве единственного подслащающего агента, или в комбинации с другими подслащающими агентами, такими как сахароза, сироп из кукурузы, фруктоза, дипептидные производные или аналогичные подслащающие вещества (аспартам, алитам), дигидрохалкон-неогесперидин, гидрированная изомальтулоза, стевииозид, L-сахароза, глициррицин, ксититол, сорбитол, маннитол, ацесульфам, сахарин и его соли натрия, калия, аммония и кальция; цикламин-овая кислота и ее соли натрия, калия и кальция, сукралоза, монеллин, тауматин и их эквиваленты.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами, уже описанными в литературе. Так, согласно третьему аспекту, настоящая заявка относится к одному из предпочтительных способов, который состоит в конденсации соединения формулы:



с альдегидом или кетоном, предшественником группы R. Образующийся путем конденсации промежуточный имин затем восстанавливают *in situ* с помощью селективного восстановителя, как, например, цианоборгидрид натрия, что приводит непосредственно к соединениям изобретения (метод восстановительного N-моноалкилирования, описанный Ohfuno et al., Chemistry Letters, 1984, 441-444).

Получение, например, соединения изобретения, в котором R представляет собой радикал $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$, осуществляют, исходя из альдегидного предшественника, имеющегося в продаже, 3,3-диметилбутиральдегида формулы $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CHO}$.

Нужно заметить, что получение соединений изобретения непосредственно осуществляют, исходя из аспартама или его аналогов. В том, что касается производных аспартама, это представляет собой особенно интересное преимущество вследствие того, что аспартам является продажным продуктом, синтез которого на сегодняшний день полностью освоен.

Очистку соединений изобретения в их кислой или солевой форме осуществляют стандартными способами, такими как перекристаллизация или хроматография. Их структуру и их чистоту контролируют классическими способами (тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, инфракрасная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, элементный анализ).

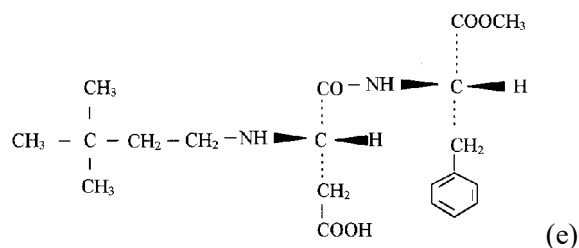
Способ, которым может быть реализовано изобретение, и преимущества, которые проистекают из этого, будут лучше понятны из нижеследующих примеров осуществления.

В этих примерах подслащающую способность описанных соединений оценивают с помощью группы из 8 дегустаторов. Для этого соединения в виде водного раствора с переменными концентрациями сравнивают во вкусовом плане с контрольным раствором сахарозы с концентрацией 2, 5 или 10 %. Подслащающая способность испытываемого по отношению к сахарозе соединения соответствует тогда весовому соотношению, которое существует между соединением и сахарозой с равной подслащающей интенсивностью, т.е. когда сладкие вкусы раствора испытываемого соединения и контрольного раствора сахарозы рассматриваются большинством, как имеющие одну и ту же подслащающую интенсивность.

Стабильность соединений изобретения и аспартама измеряют путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), количества продукта, остающегося после ускоренного старения в кислой среде (фосфатный буфер с pH=3) или в нейтральной среде (фосфатный буфер с pH=7) и при температуре 70 °C.

Стабильность таким образом испытываемого соединения оценивают по его периоду полураспада (время, соответствующее разложению на 50 %).

В качестве примера получения, синтез сложного 1-метилового эфира N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α аспартил)-L-фенилаланина (пример 6 таблицы 1) формулы:



осуществляют следующим образом:

4 г (39.8 ммоль) имеющегося в продаже 3,3-диметилбутиральдегида добавляют к смеси, в 50 см³ метанола, 10.6 г (36.2 ммоль) аспартама и 1.6 г (25.3 ммоль) цианоборгидрида натрия. Раствор перемешивают в течение 24-х часов при комнатной температуре, затем концентрируют досуха в вакууме. Остаток затем обрабатывают 1Н водным раствором соляной кислоты до тех пор, пока рН-значение не будет близко к нейтральному. Образовавшийся смолообразный остаток отделяют фильтрацией, высушивают в вакууме перед перекристаллизацией из смеси этанола с водой (1:1) или из ацетонитрила. Получают 9 г (выход = 62 %) сложного 1-метилового эфира N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α аспартил)-L-фенилаланина.

Полученное соединение имеет следующие физические характеристики.

Аморфный негигроскопичный белый порошок без запаха.

Молекулярная формула: C₂₀H₃₀N₂O₅.

Молекулярный вес: 378.4.

Содержание воды (по методу Карла Фишера): 3-6 %.

Тонкослойная хроматография: 60F254 силикагель на алюминиевых листах (Merc N 5554), элюент: бутанол /уксусная кислота/ вода (8:2:2), выявление нингидрином, R_f: 0.54.

Инфракрасный спектр: (KBr) см⁻¹: 3587 (НОН), 3319 (NH), 3028 (CH), 2957, 2867 (CH), 1733 (COOCH₃), 1690 (CO H), 1594 (COO⁻), 1565, 1541, 1440, 1414, 1390, 1368, 1278, 1245, 1218, 1173, 1119, 999, 758, 701 (CH).

Ультрафиолетовый спектр: максимумы при 214 нМ и 257 нМ.

Высокоэффективная жидкостная хроматография на колонке Merc типа "Lichrospher 100 FR-18 endcapped", длина 244 мм, диаметр 4 мм, элюент: 65 мМ (миллимолярность) ацетат аммония/ацетонитрил (65:35); расход: 1 мл/мин; детектор: рефрактометр; время удержания: 7.7 мин; а при колонке типа Nukleosil FP RP-18, частицы 5 мкм, длина 250 мм; диаметр 4.6 мм; элюент: 65 мМ ацетат аммония/ацетонитрил (65:35), расход: 1 мл/мин, детектор: рефрактометр, время удержания: 9.63 мин.

Дифференциальный термический анализ от 40 до 350 °С при 10 °С/мин; точка плавления: 84 °С, ниже 200 °С не разлагается (аморфная форма, осаждение из воды).

Оптическое вращение $[\alpha]_D^{20} = 46.5 \pm 1.5$ (с=2) метанол).

Спектр ядерно-магнитного резонанса (H, 200 МГц, DMSO-d₆):

0.81 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.22 (m, 5H), 8.54 (d, 1H).

Процентный анализ: найдено (рассчитано при 4.5 % воды): C 60.51 (60.73), H 7.86 (8.12), N 7.07 (7.08), 23.62 (24.04).

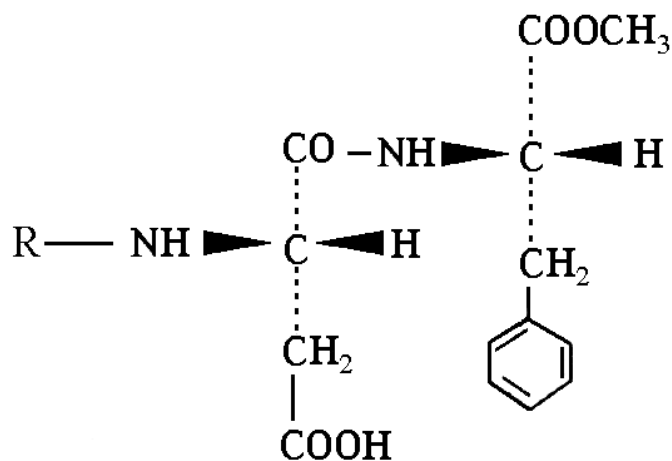
По способу, описанному выше, получают другие соединения согласно изобретению. Физико-химические характеристики полученных соединений указаны в таблице 2.

Подслащивающая способность соединения №6 в расчете на вес, превышает приблизительно в 10 000 раз таковую сахарозы при сравнении с раствором сахарозы с концентрацией 2, 5 и 10 %.

Для сравнения с аспартамом приготовили водный раствор с концентрацией 7 мг/л этого же соединения №6, его подслащивающая способность оказалась эквивалентна раствору с 550 мг/л аспартама, что соответствует примерно в 80 раз более высокой подслащивающей способности соединения согласно изобретению, чем аспартама.

Подслащивающая способность других соединений согласно изобретению, получаемых из аспартама, определяемая согласно описанному выше методу, представлена в таблице 1. Подслащивающую способность оценивают по отношению к 2 %-ному раствору сахарозы.

Таблица 1



№	R	Подслащивающая способность
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	400
2	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	500
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	1300
4	(R, S) - CH ₃ CH ₂ CH (CH ₃) CH ₂	900
5	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	2000
6	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	10000
7	циклогексил	800
8	циклогептил	900
9	цитклооктил	1000
10	циклопентилметил	1500
11	циклогексилметил	800
12	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂	1500
13	(R, S) - C ₆ H ₅ CH(CH ₃) ₃ CH ₂ CH ₂	1200
14	3,3 - диметилциклопентил	150
15	(R, S) -3-метилциклогексил	1000
16	3,3,5,5 - тетраметилциклогексил	1000
17	(R, S) -2-гидроксициклогексил	800
18	(3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	2500
19	(3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH=CHCH ₂	2000
20	(R, S) - (3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₃	500
21	(R, S) - (3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH=CHCH(CH ₃) ₃	500

В качестве дополнительных примеров, относящихся к соединениям общей формулы: сложный 1-этиловый эфир N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспарил)-L-фенилаланина имеет подслащивающую способность в 2000 раз больше, чем сахара; и сложный 1-метиловый эфир N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспарил)-L-тирозина имеет подслащивающую способность в 4000 раз выше, чем сахара (по сравнению с 2 %-ным раствором сахара).

На прилагаемом рисунке 1 представлена сравнительная диаграмма кривых стабильности по отношению к аспартату (кривая "а", нескольких характерных соединений изобретения, используя в качестве примеров соединения 2, 5 и 6 таблиц 1 (кривые "в", "с" и "d", соответственно) причем эти кривые получают в процессе ускоренного старения путем нагревания при 70 °С их растворов с концентрацией 1 г/л и кислой средой с рН=3. В этих экспериментальных условиях период полураспада аспартата составляет около 24-х часов, тогда как периоды полураспада соединений изобретения составляет около 35 часов для соединения 2, 96 часов для соединения 5 и 55 часов для соединения 6, что соответствует стабильностям, которые выше в 4 раза, чем таковая аспартата.

На прилагаемом рисунке 2 приводится сравнительная диаграмма кривых стабильности, по отношению к аспартату /кривая "а", соединений 2, 5 и 6 таблицы 1 (кривые "в", "с" и "d", соответственно), причем эти кривые получают в процессе старения, ускоренного нагреванием при 70 °С их растворов с концентрацией 1 г/л и нейтральной средой с рН=7. В этих экспериментальных

условиях аспартам очень мало стабилен (период полураспада 10 минут), тогда как соединения изобретения обладают периодами полураспада 4 часа 15 минут для соединения 2; 10 часов для соединения 5 и 6 часов для соединения 6, что соответствует стабильности, которая в 60 раз выше, чем таковая аспартама.

Таблица 2

№	R	подсла- щаю- щая способ- ность	элементный состав				мол. формула	мол. вес	Т. пл., (°C)	ВЭЖХ*, время удер. (мин)	И.К.
			С	Н	Н	О					
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	400	61.70	7.48	7.99	22.83	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	350.38	104.4±3	6.18	х
2	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	500	61.70	7.48	7.99	22.83	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	350.38	115±5	7.02	х
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	1300	62.62	7.74	7.68	21.95	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	364.40	107.5±2.5	7.95	х
4	(R, S) - CH ₃ CH ₂ CH (CH ₃) CH ₂	900	62.62	7.74	7.68	21.95	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	364.40	107±2.3	7.49	х
5	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	2000	63.48	7.99	7.40	21.14	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₅	378.43	101.2±0.9	9.42	х
6	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	10000	63.48	7.99	7.40	21.14	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₅	378.43	84±1	9.63	х
7	циклогексил	800	63.82	7.50	7.44	21.25	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	376.41	74±4	9.95	х
8	циклопентил	900	64.60	7.74	7.17	20.49	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅	390.44	115±2.8	9.87	х
9	цитклооктил	1000	65.66	7.51	7.01	19.88	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₅	402.45	160±2.2	13.53	х
10	циклопентилметил	1500	63.82	7.50	7.44	21.25	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	376.41	115±5	7.89	х
11	циклогексилметил	800	64.60	7.74	7.17	20.49	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅	390.44	102.5±4.8	10.97	х
12	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂	1500	66.98	6.84	6.79	19.39	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	412.45	103.7±7	12.58	х
13	(R, S) - C ₆ H ₅ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂	1200	67.59	7.09	6.57	18.76	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅	426.47	75±10	15.69	х
14	3,3 - диметилциклопентил	150	64.60	7.74	7.17	20.49	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅	390.44	108.5±3.5	9.82	х
15	(R, S) -3-метилциклогексил	1000	64.60	7.74	7.17	20.49	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅	390.44	100±5	9.27**	х
16	3,3,5,5 - тетраметилциклогексил	1000	66.65	8.39	6.48	18.49	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅	432.51	95±15	26.61	х
17	(R, S) -2-гидроксициклогексил	800	61.21	7.19	7.14	24.46	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₆	392.45	112±8.5	5.49	х
18	(3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	2500	62.87	6.59	6.11	24.43	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₇	458.51	124.5±4.5	6.02	х
19	(3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH=CHCH ₂	2000	63.15	6.18	6.18	24.53	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₇	456.49	113±3	5.47	х
20	(R, S) - (3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	500	63.55	6.82	5.93	23.70	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₇	472.53	61±1	6.65	х
21	(R, S) - (3-OCH ₃ , 4-OH) C ₆ H ₃ CH=CHCH(CH ₃)	500	63.82	6.43	5.95	23.80	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₇	470.52	86±6	5.70**	х
	N-N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил-L-фенилаланин 1-этилэфир	2000	64.42	8.21	7.13	20.38	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₅	392.44	155±5	12.39	х
	N-N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил-L-тирозин метилэфир	4000	60.89	7.66	7.10	24.33	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆	394.42	100±10	4.69	х

*ВЭЖХ условия:

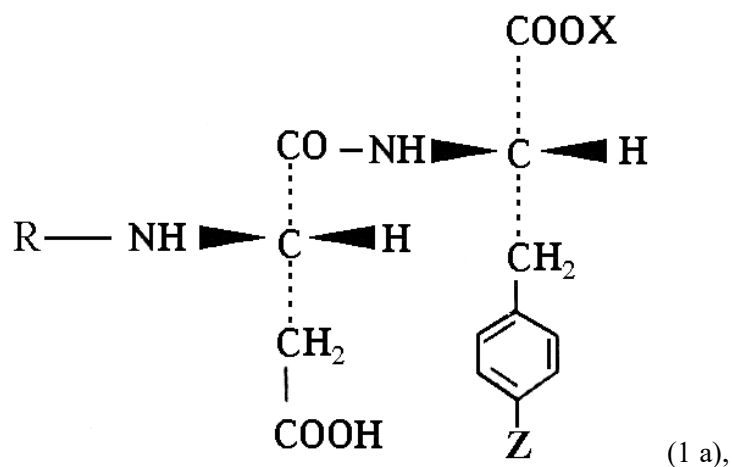
Колонка обратнофазная: Nucleosil частицы 5 мкм-С₁₈, длина 250 мм; диаметр 4.6 мм;

элюент: 65 mM ацетатаммония/ацетонитрил (65-35); расход: 1мл/мин; детектор: рефрактометр;

**два пика

Формула изобретения

1. Производные аспартама общей формулы 1 а:



в которой R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:

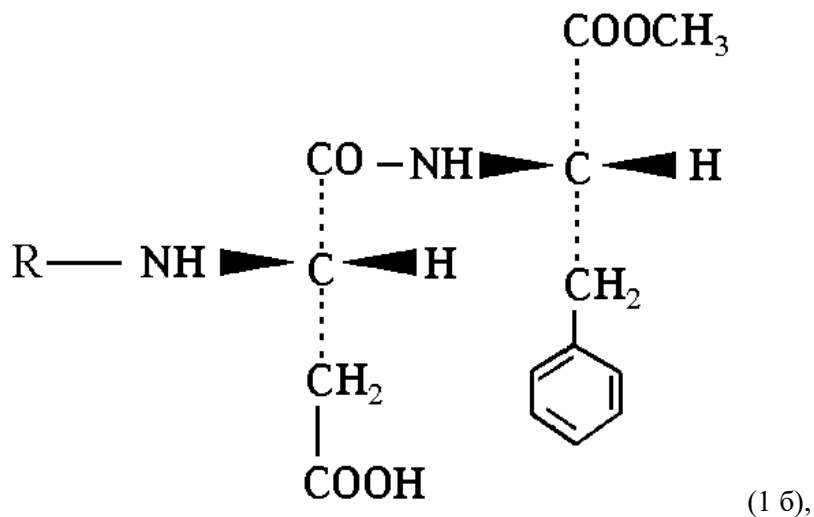
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$;

циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентилметил, циклогексилметил, 3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметилциклопентил, 3-метилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-пропенил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метилпропил и 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метил-2-пропенил;

X выбирают из группы: CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

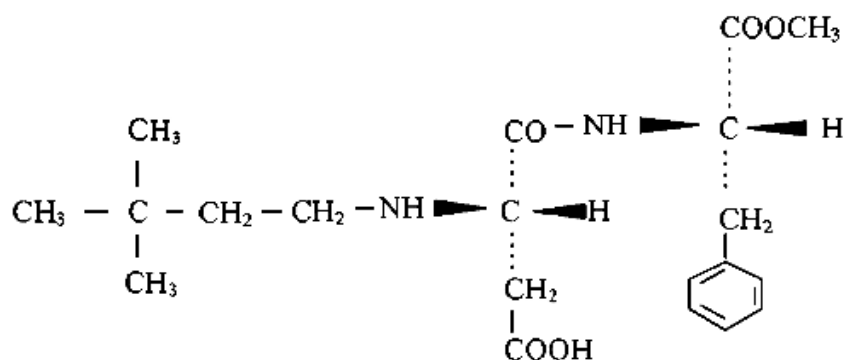
Z обозначает атом водорода или OH- группу, или их физиологически приемлемые соли.

2. Производные аспартама по п.1, представляющие собой соединения общей формулы 1 б:



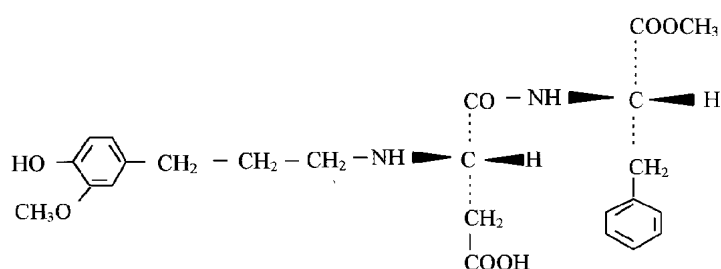
в которой R имеет указанное в п.1 значение.

3. Производное аспартама по п.2, представляющее собой сложный 1-метиловый эфир N-[N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил]-L-фенилаланина формулы 1 в:



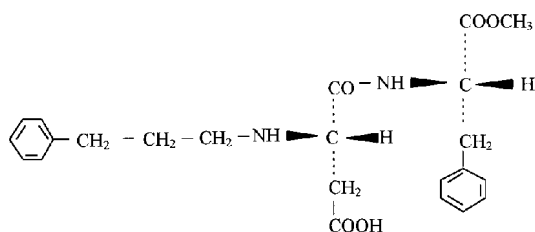
(1 в)

4. Производное аспартама по п.2, представляющее собой сложный 1-метиловый эфир N-[N-(3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропил)-L-α-аспартил]-L-фенилаланина формулы 1 г:



(1 г)

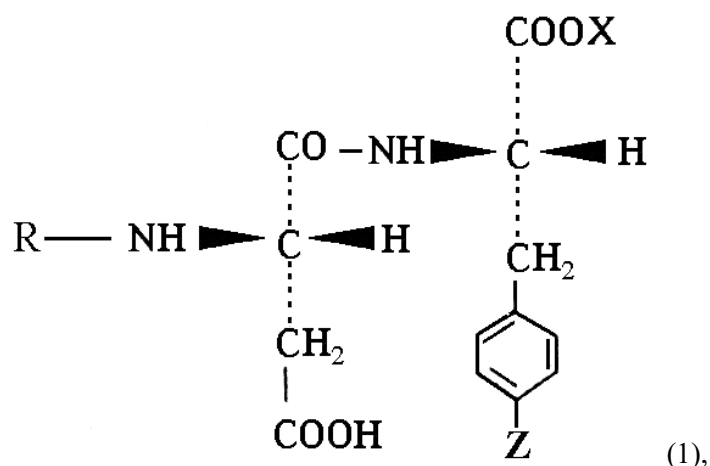
5. Производное аспартама по п.2, представляющее собой сложный метиловый эфир N-[N-(3-фенилпропил)-L-α-аспартил]-L-фенилаланина формулы 1 д:



(1 д)

6. Подслащающая композиция, включающая подслащающий агент и инертный носитель или наполнитель, отличающаяся тем, что в качестве подслащающего агента она содержит, по меньшей мере, одно соединение по п.1 в эффективном количестве.

7. Способ получения производных аспартама общей формулы 1:

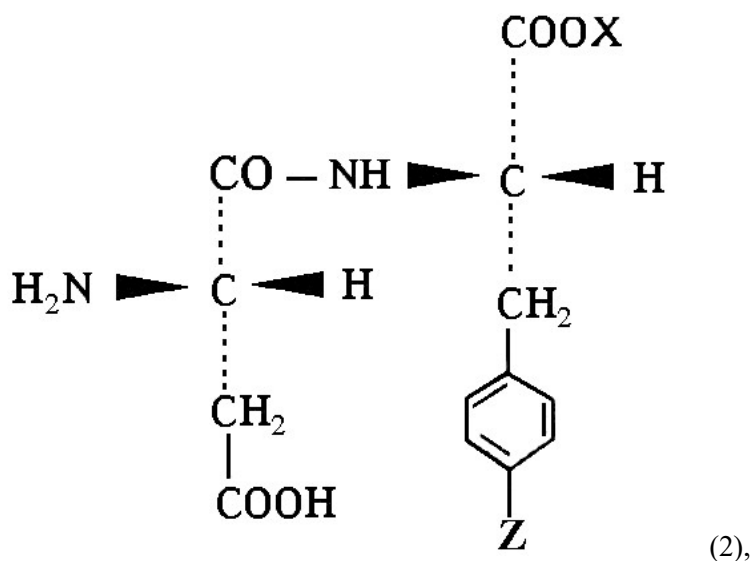


в которой R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$,
 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$;

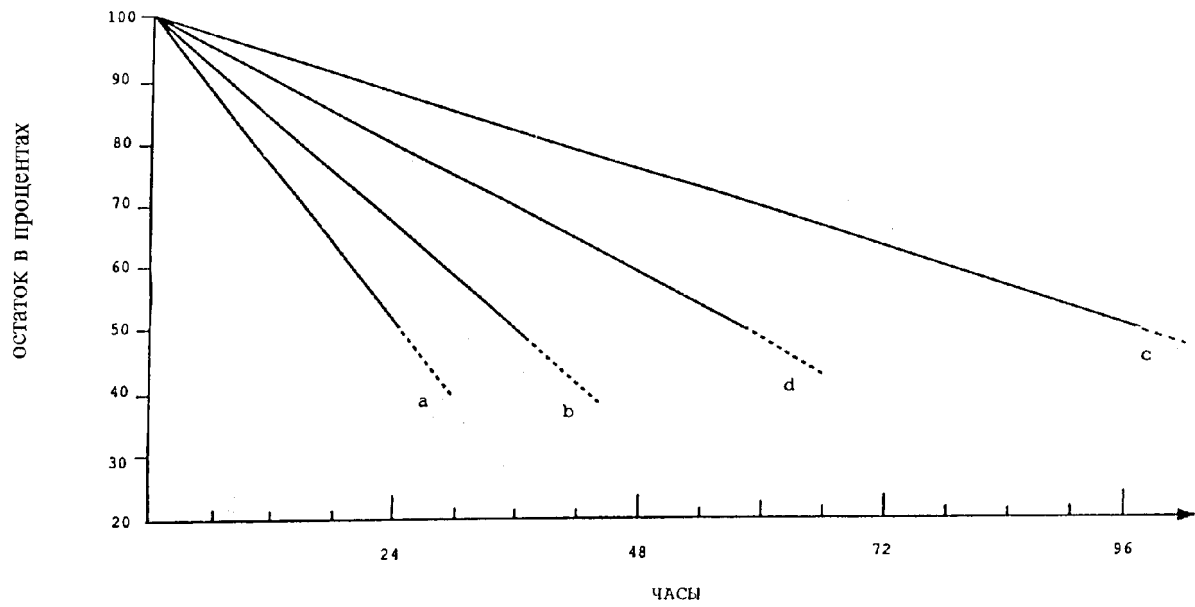
циклогексил, циклогептил, циклооктил, цикlopентилметил, циклогексилметил, 3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметилциклопентил, 3-метилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-пропенил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метилпропил и 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-метил-2-пропенил;

X выбирается среди групп: CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

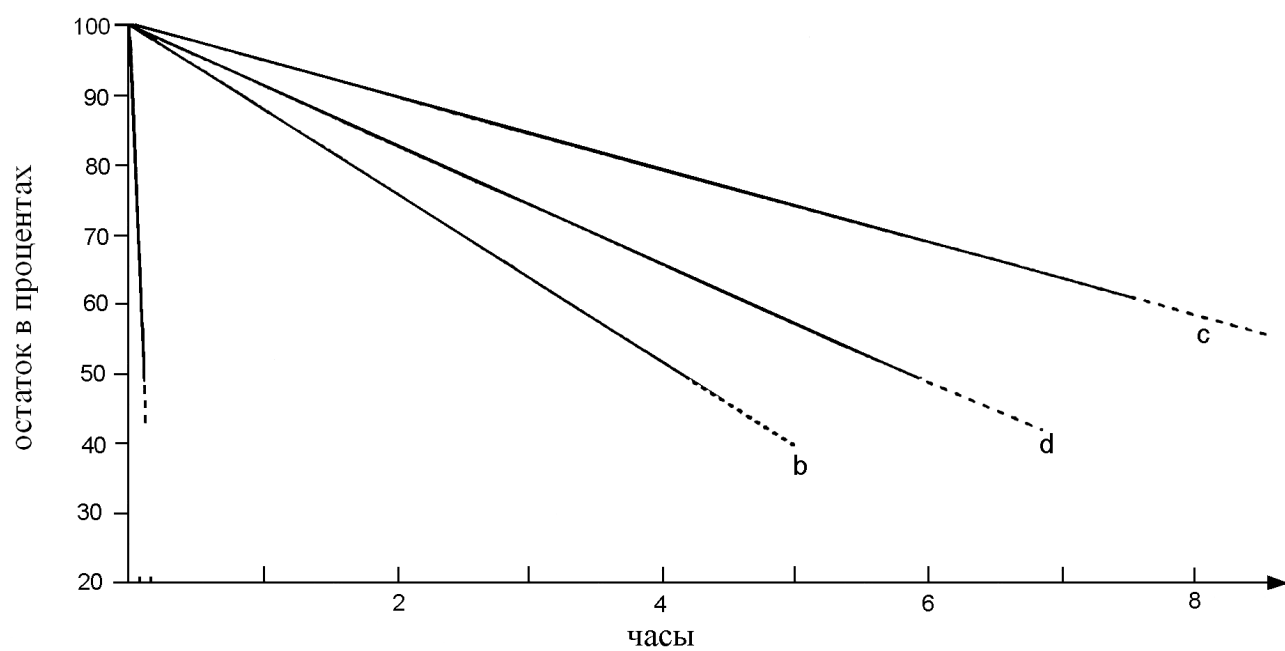
Z означает атом водорода или группу OH, или их физиологически приемлемые соли, от-
 л и ч а ю щ и й с я тем, что осуществляют конденсацию соединения формулы 2:



в которой X и Z имеют указанные в п.1 значения с альдегидным или кетонным предшественником, соответствующим группе R получаемого соединения, затем восстанавливают *in situ* получающийся имин с помощью цианоборгидрида натрия, причем R имеет указанное выше значение.



Фиг.1



Фиг.2

Составитель описания
 Ответственный за выпуск

Саргазаков К.Д.
 Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03