

(11) Patent numeris: **3724**

(51) Int.Cl.⁵: **A23L 1/236**

(21) Paraiškos numeris: **IP1406**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **PCT/FR 90/00765, 1990 10 24**

(31,32,33) Prioritetas: **89 14236, 1989 10 24, FR**

(72) Išradėjas:

Claude Nofre, FR
Jean-Marie Tinti, FR

(73) Patent savininkas:

Claude Nofre, 119, Cours Albert Thomas, 69003 Lyon, FR
Jean-Marie Tinti, 5, Impasse de la Drelatiere, 69680 Chassieu, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

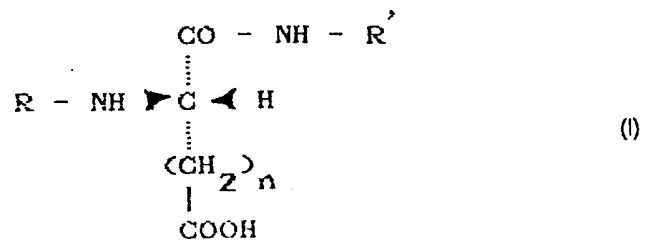
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

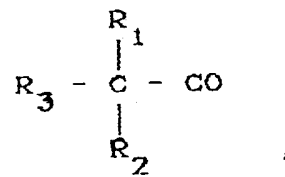
Saldinanti medžiaga, gauta iš L-asparagino arba L-gliutamino rūgšties, ir jos gavimo būdas

(57) Referatas:

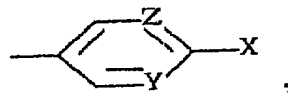
Šis išradimas skirtas naujai saldinančiai medžiagai ir jos gavimo būdai. Ši nauja saldinanti medžiaga yra L-asparto arba L-gliutamino rūgšties 2-pakeistas acilo darinys, kurio formulė yra:



kurioje R yra acilo grupė, kurios formulė yra



kur R' yra grupė, kurios formulė yra:



o R₁, R₂, R₃, X, Y ir Z yra įvairiai apibrėžti. Ši nauja saldinanti medžiaga pasižymi labai dideliu saldumu ir dideliu stabilumu, suderinamu su pramoninio naudojimo sąlygomis, ir ypač tinka naudoti bealkoholinių gėrimų saldinimui.

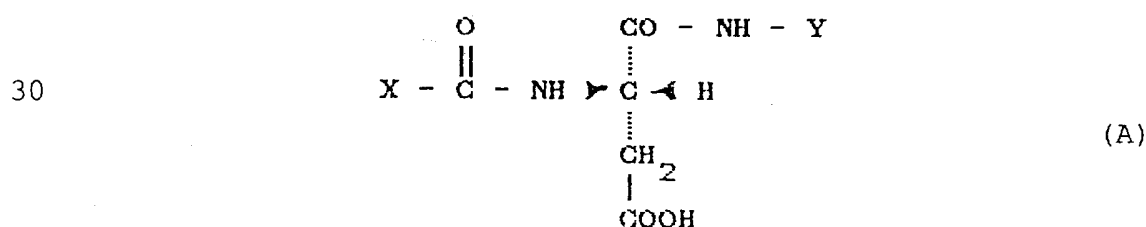
Šis išradimas skirtas naujai saldinančiai medžiagai, gautai iš L-asparto arba L-gliutamino rūgšties, ir jos gavimo būdui.

5 Ši nauja saldinti medžiaga yra ypač naudinga, pasaldinant įvairius produktus, ypač gėrimus, ypatingai bealkoholinius gėrimus, maistą, konditerijos gaminius, pyragaičius, kramtomas gumas, higienos produktus ir tualetų reikmenis, taip pat kosmetikos, farmacinius ir
10 veterinarinius produktus.

Žinoma, pasaldinti medžiaga tik tada yra tinkama naudoti pramoniniu mastu, jei ji, pirma, yra pakankamai saldi, kad panaudojimo kaina galėtų būti sumažinta, ir
15 antra, yra pakankamo stabilumo, suderinamo su panaudojimo sąlygomis.

Konkrečiu bealkoholinių gėrimų atveju, kuris sudaro pagrindinę saldinančių medžiagų panaudojimo sritį, labai sunku pasiekti pakankamą stabilumą, tuo labiau, kad šių gėrimų pobūdis yra rūgštinis su pH paprastai tarp 2.5 ir 3.5.

JAV patentuose Nr. 3.725.453 ir 3.775.460 yra atskleistos saldinančios medžiagos, gautos iš L-asparto rūgšties, kurių bendra formulė yra

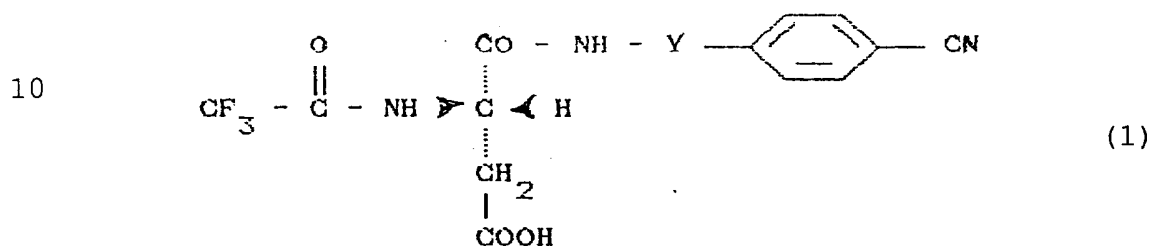


35

kurioje X yra CF₃ arba CCl₃ ir kur Y yra 4-CN-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄ arba C₆H₅. Buvo įvertintas

kai kurių iš šių junginių saldumas (J. Med. Chem., 1973, 16(2), p. 162-166).

Pvz., (1) formulės junginio ($X=CF_3$ ir $Y=4-CH-C_6H_4$) saldumas yra 3000 kartų didesnis už sacharozės saldumą, (lyginant su 2% sacharozės tirpalu):



15

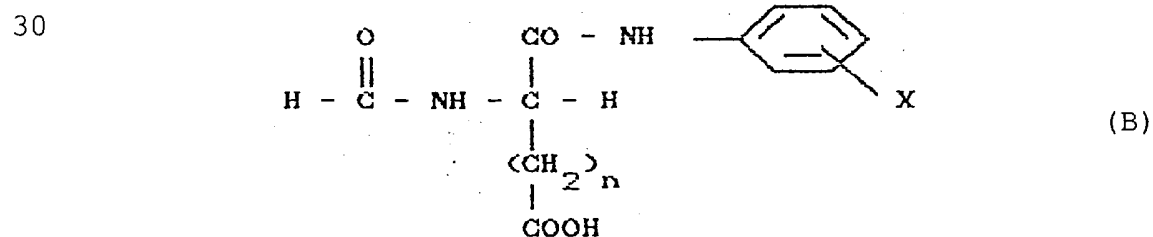
Bendros formulės (A) junginių, kuriems $X=CF_3$ ir $Y=4-Cl-C_6H_4$ arba C_6H_5 , saldumas yra mažesnis negu (1) formulės junginių saldumas, kuris yra tarp 12 ir 120 kartų didesnis negu sacharozės saldumas.

20

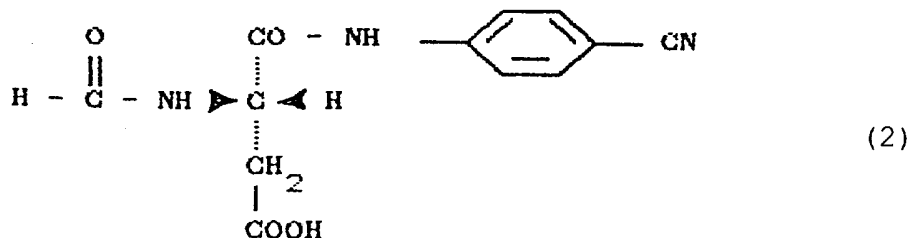
Be to, buvo parodyta, kad L-aspartilo likutis aukščiau nurodytuose junginiuose gali būti pakeistas jo aukštesniu homologu (L-gliutamilo likutis) be žymesnio saldumo pasikeitimo (Naturwissenschaften, 1981. 68, 143).

25

Japonijos patentas Nr. 87-132847 apskritai atskleidžia saldinančias medžiagas, kurių bendra formulė yra

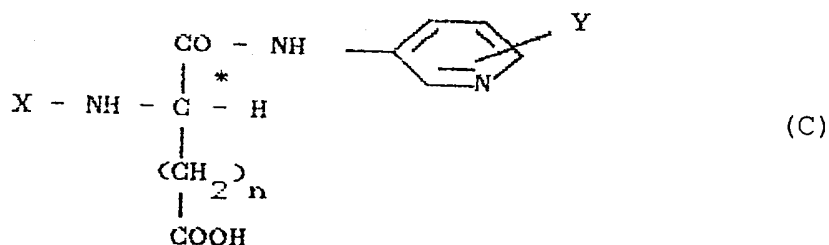


kur X yra CN arba NO₂ ir n yra 1 arba 2. Aktyviausias ir specialiai apibūdintas junginys, kurio formulė yra



pasižymi mažesniu saldumu, kuris, kaip nustatyta, 40 kartų didesnis už sacharozės.

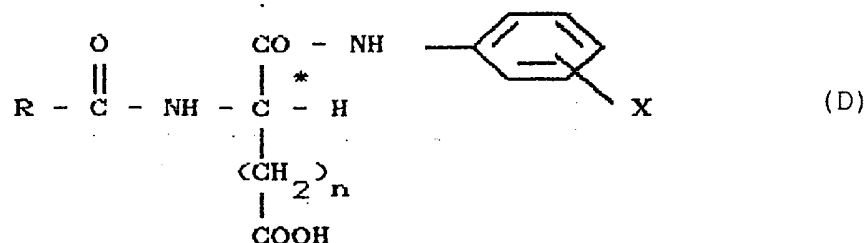
Japonijos patente Nr. 87-132863 apskritai atskleistos saldinančios medžiagos, kurių bendra formulė yra



kurioje X yra CF₃CO arba CCl₃CO, Y yra H, halogenas, CN arba NO₂ ir n yra 1 arba 2, kur žvaigždutė rodo, kad aminorūgšties likutis yra L arba DL konfigūracijos. Tik du junginiai yra specialiai aprašyti, kurie yra gauti iš L-asparto rūgšties (n=1), kuriems Y=H ir X=CF₃CO ir CCl₃CO, ir jų saldumas yra atitinkamai 40 ir 1 kartą didesnis už sacharozės saldumą.

Japonijos patentas Nr. 87-252754 apskritai atskleidžia saldinančias medžiagas, kurių bendra formulė yra:

5



10

kurioje X yra CN arba NO₂, R yra H arba C₁-C₁₀ alkilo, aromatinė, alkoksilo arba ariloksilo grupė ir n yra 1 arba 2, ir kur žvaigždutė rodo, kad aminorūgštis likutis yra L arba DL konfigūracijos.

15

Iš 15 specialiai aprašytų junginių (1 lentelė) 14 junginių yra asparto rūgšties dariniai ir tik vienas yra gliutamino rūgšties darinys. Šių junginių saldumas (C) (lyginant su 5% sacharozės tirpalu) yra tarp 1 ir 720 kartų didesnis už sacharozės saldumą.

20

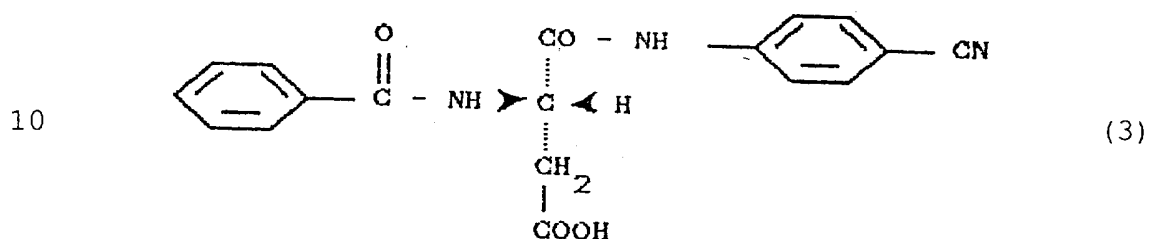
1 lentelė

R	*	n	X	C
H	L	1	CN	40
H	L	1	NO	1
H	D	1	CN	110
H	D	1	NO	50
CH ₃	D	1	CN	10
C ₆ H ₅	L	1	CN	720
C ₆ H ₅	L	1	NO ₂	420
CH ₃ O	L	1	CN	70
CH ₃ O	D	1	CN	140

1 lentelė (tęsinys)

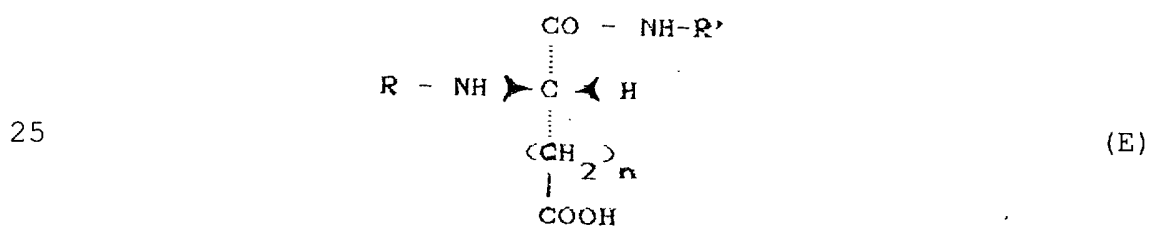
R	*	n	X	C
C ₂ H ₅ O	L	1	CN	80
C ₆ H ₅ O	L	1	CN	90
C ₆ H ₅ CH ₂ O	L	1	CN	260
C ₆ H ₅ CH ₂ O	D	1	CN	110
C ₆ H ₅ CH ₂ O	D	1	NO ₂	70
C ₆ H ₅ CH ₂ O	L	2	CN	2

5 Vienas iš šių junginių, kurio saldumas aukščiausias (720 kartų didesnis už sacharozės), yra gautas iš L-asparto rūgšties, ir jo formulė yra

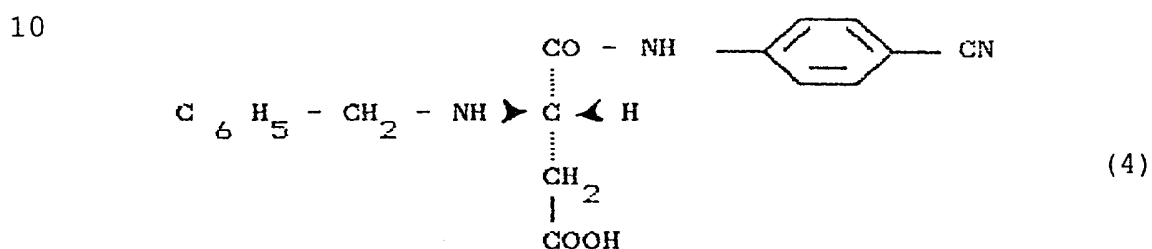


15 Vienintelis iš aprašytų junginių, kuris gautas iš L-gliutamino rūgšties, yra mažo saldumo apie 2 kartus didesnio už sacharozės, dėl to nėra galimybės jį naudoti pramonėje.

20 Europos patente Nr. 0.338.946 pasiūlyta nauja saldinančių medžiagų šeima, kurių bendra formulė yra



kurioje R yra sotaus arba nesotaus aciklinio, ciklinio arba mišraus angliavandenilio grupė, turinti nuo penkių iki trylikos anglies atomų, R' yra 4-cianofenilo, 2-ciano-pirid-5-ilo arba 2-cianopirimidin-5-ilo grupė ir n yra 1 arba 2. Šis patentas iliustruotas 25 pavyzdžiais (2 lentelė). Vieno iš rekomenduojamų šio patento junginių saldumas yra 1000 kartų didesnis už sacharozės ir jo formulė yra:



2 lentelė

R	n	R'	C
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	300
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	600
CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	2000
CH ₃ (CH ₂) ₆ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	400
(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	200
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	100
C-C ₆ H ₁₁ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	200
C-C ₆ H ₁₁ CH(CH ₃)	1	4-CN-C ₆ H ₄	200
C ₆ H ₅ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	1000
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	1	4-CN-C ₆ H ₄	300
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	2	4-CN-C ₆ H ₄	1500
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	2	4-CN-C ₆ H ₄	5000

2 lentelė (tęsinys)

R	n	R'	C
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	7000
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	2000
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	800
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	5000
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	3000
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	2000
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	20
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	2000
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	400
$\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	7000
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	300
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2	4-CN-C ₆ H ₄	800
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$	2	2-CN-pirid-5-ilas	4000

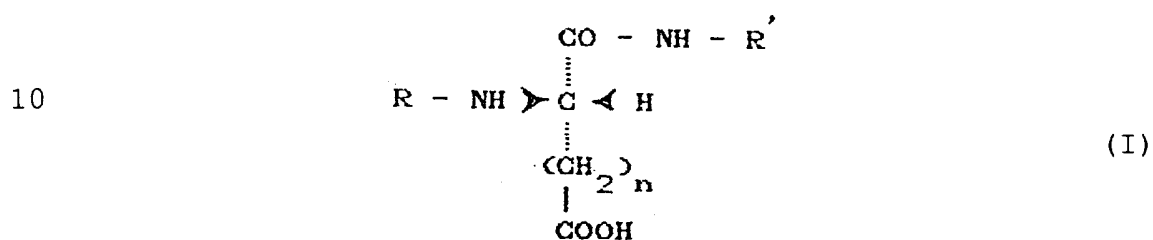
5 Tuo būdu tik ribotas skaičius junginių, aprašytų šioje srityje, pasižymi perspektyviu saldumu.

10 Be to, visi šie junginiai turi trūkumą, vertinant juos kaip saldinančias medžiagas, kad jie yra mažo stabilumo vandeniniame tirpale (t.y. normaliose sintetinių saldinančių medžiagų naudojimo sąlygose), kas žymiai apriboja ar daro neįmanomą jų naudojimą pramoniniu mastu.

15 Tuo būdu šio išradimo tikslas yra pateikti naują saldinančių medžiagų, gautų iš L-asparto arba L-gliutamino rūgšties, šeimą, kuri pasižymi puikiomis skonio savybėmis, susijusiomis su dideliu (daugiau kaip 20000 kartų didesnio už sacharozės) saldumą.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naują saldinančių medžiagų šeimą, pasižyminčią dideliu stabilumu, suderinamu su pramoninio naudojimo reikalavimais.

- 5 Ir taip, pagal pirmą savybę šis išradimas skirtas naujai saldinančiai medžiagai, kurios formulė yra:

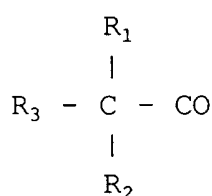


15

kurioje

R yra acilo grupė, kurios formulė yra

20



25

kurioje:

30 R_1 yra metilo, etilo, propilo, izopropilo, fenilo, metoksilo, etoksilo, trihalogenmetilo, chloro arba chlorometilo grupė;

R_2 yra vandenilio atomas arba metilo, etilo arba metoksilo grupė;

35 arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro cikloalkilo grupę, turinčią nuo 3 iki 6 anglies atomų; ir

R_3 yra alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 11 anglies atomų, alkenilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, cikloalkilalkilo grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų ir alkilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų, fenilo grupė, fenilalkilo grupė, kurios alkilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkoksilo grupė, turinti nuo 3 iki 10 anglies atomų, cikloalkoksilo grupė su 3-6 anglies atomais, kurioje dvi padėtys, gretimos angliai 1, sujungtai su de-
 guonimi, kiekviena gali būti pakeistos viena arba dviem metilo grupėmis, cikloalkilalkoksilo grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų;

n yra 1 arba 2; ir

R' yra grupė, kurios formulė yra

20



kurioje Y ir Z, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra N arba CH ir kurioje X yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CN, NO₂, Cl, CF₃, COOCH₃, COCH₃, COCF₃, CONH₂, CON(CH₃)₂, SO₂CH₃, N₃ ir H;

ir jos fiziologiškai priimtinioms druskoms.

30

I išradimą įeina visi galimi (I) formulės junginių diastereoizomerai ir jų mišiniai.

(I) bendroje formulėje tinkamesnė trihalogenmetilo grupė yra trifluormetilo arba trichlormetilo grupė.

35

Be to, alkilo, alkenilo arba alkoksilo grupės gali turėti linijinę arba šakotą grandinę.

5 Alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 11 anglies atomų, yra, pvz., propilo, izopropilo, butilo, pentilo, izopentilo, heksilo, izoheksilo, neoheksilo, 2,2-ditret-butiletilo arba 3,3-ditret-butylpropilo grupė.

10 Alkenilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, yra, pvz., propenilo, butenilo, izopentenilo, izoheksenilo arba neoheptenilo grupė.

15 Alkoksi grupė, turinti nuo 3 iki 10 anglies atomų, yra, pvz., propoksilo, izopropoksilo, butoksilo, pentoksilo, heksiloksilo, izoheksiloksilo, neoheptiloksilo, etilpropilmetoksilo, dipropilmetoksilo, ditret-butylmetoksilo arba ditret-butiletoksilo grupė.

20 Cikloalkoksi grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, kurioje dvi gretimos angliai 1, prijungtai prie deguonies atomo, pozicijos kiekviena gali būti pakeista 1 arba 2 metilo grupėmis, yra, pvz., ciklopropilo, ciklobutilo, 2,2,4,4-tetrametilciklobutilo, ciklopentilo, 2,2,5,5-tetrametilciklopentilo, cikloheksilo, 2,6-dimetilcikloheksilo arba 2,2,6,6-tetrametilcikloheksilo grupė.

Igyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė:

30 R_1 yra metilo, etilo, fenilo, metoksilo, etoksilo, trifluormetilo, chloro arba chlormetilo grupė.

R_2 yra vandenilio atomas arba metilo ar etilo grupė;

35 arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopropilo, ciklobutilo arba ciklopentilo grupę; ir

5 R_3 yra normali alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 anglies atomų, šakota alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, alkenilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkilmetilo arba cikloalkiletilo grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo grupė, fenilmetilo grupė, feniletilo arba fenilizopropilo grupė, alkoksi grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkoksi grupė, 10 turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkilmetoksilo grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenoksilo grupė ar fenilmetoksilo ar feniletoksilo grupė;

15 n ir R' yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau.

Tinkamesnė saldinanti medžiaga pagal šį išradimą skiriasi tuo, kad:

20 R_1 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 ir CH_3O ;

R_2 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir CH_3 ; arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra 25 prijungti, sudaro ciklopropilo grupę;

R_3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš $CH_3(CH_2)_2$, $CH_3(CH_2)_3$, $CH_3(CH_2)_4$, $(CH_3)_2CH(CH_2)_2$, $c-C_6H_{11}$, $c-C_6H_{11}CH_2$, C_6H_5 , $C_6H_5CH_2$, $c-C_6H_{11}O$ ir C_6H_5O . 30

Dar tinkamesnė saldinanti medžiaga pagal šį išradimą skiriasi tuo, kad:

35 R_1 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CH_3 , C_2H_5 ;

R_2 yra H arba CH_3 ;

R_3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš $CH_3(CH_2)_3$, $CH_3(CH_2)_4$, $c-C_6H_{11}O$ ir C_6H_5O .

Visos taip apibrėžtos saldinančios medžiagos yra didelio saldimumo, kuris apskritai yra bent lygus žinomų šioje srityje saldžiausių junginių saldumui.

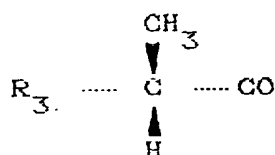
Išradimas remiasi visiškai netikėtu atradimu, kad 2-pakeistos acilo grupės R buvimas junginiuose, gautuose iš L-asparto arba L-gliutamino rūgšties, žymiai padidina tokių junginių saldumą.

Be to, buvo pastebėta, kad išradimo junginių saldumas keičiasi, priklausomai nuo acilo grupės R konfigūracijos (kai R_1 , R_2 ir R_3 yra skirtingi radikalai).

Pvz., kai R_1 yra metilo grupė ir R_2 yra vandenilio atomas, atrasta, kad tuo atveju, kai R_3 yra butilo grupė, junginių, kuriuose acilo grupė yra (S) konfigūracijos, saldumas yra didesnis negu atitinkamų junginių, kuriuose acilo grupė yra (R) konfigūracijos. Priešingai, kai R_3 yra fenoksilo grupė, junginių, kuriuose acilo grupė yra (R) konfigūracijos, cukringumas yra žymiai didesnis negu atitinkamų junginių, kuriuose acilo grupė yra (S) konfigūracijos.

Dėl šios priežasties (I) formulės junginiai, kuriuose acilo radikalas R yra tokios konfigūracijos:

30



35

kur R_3 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, sudaro labai naudingą junginių pagal šį išradimą klasę.

Taip pat buvo pastebėta, kad tarp šių junginių tie, kurie gauti iš L-gliutamino rūgšties, pasižymi ženkliai stabilumu, suderinamu su griežčiausiais pramonės reikalavimais, ypač bealkoholinių gėrimų gamybos reikalavimais.

Tuo būdu išradimo (I) formulės junginiai, kuriuose n lygus 2, yra ypatingai naudingi ir sudaro rekomenduojamą išradimo junginių poklasę.

Taip pat buvo pastebėta, kad (I) formulės junginiai, kuriuose radikalas R' yra grupė, kurios formulė

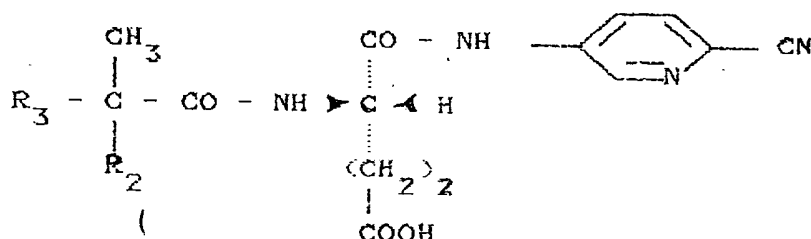
15



yra ypatingai tirpūs ir didelio saldumo dėl poliarinio azoto atomo buvimo žiede, ir tarp jų tinkamesni yra junginiai, kuriems X yra CN.

Kaip tik dėl šios priežasties kita rekomenduojama išradimo junginių klasė yra junginiai, kurių bendra formulė yra:

25



30

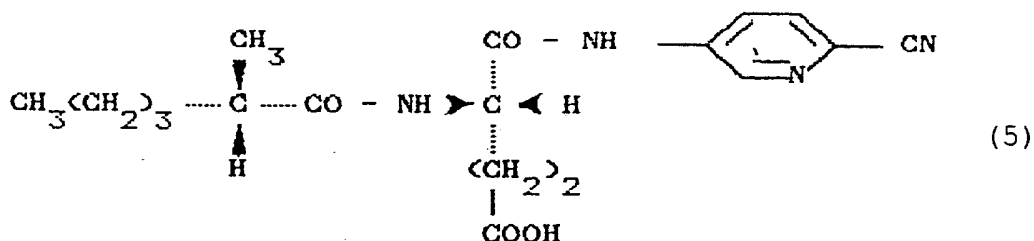
kurioje R₂ yra vandenilio atomas arba metilo grupė ir R₃ yra toks, kaip apibrėžtas aukščiau.

Šios klasės saldinančios medžiagos yra ypatingai didelio cukringumo, ypač kai R_3 yra butilo arba fenoksilo grupė.

5 Tuo būdu, dabar rekomenduojami šio išradimo junginiai yra tokie:

N-[(S)-2-metilheksanoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas, kurio formulė yra:

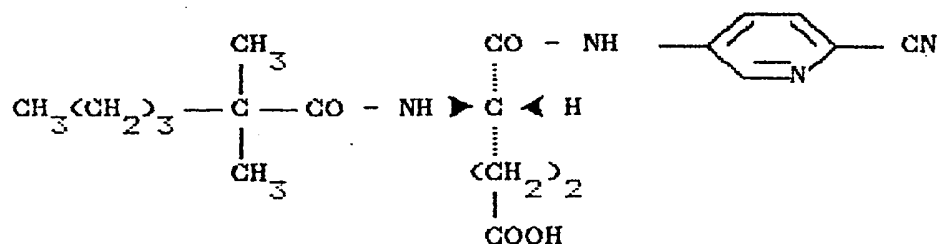
10



15

N-(2,2-dimetilheksanoil)-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas, kurio formulė yra:

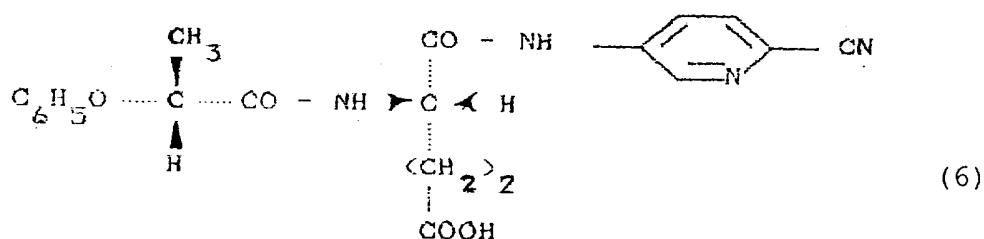
20



25

N-[(R)-2-fenoksipropanoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas, kurio formulė yra:

30



35

Apskritai išradimo junginiai skiriasi nuo iki šiol žinomų šioje srityje žymiai didesniu saldumu, kuris gali būti iki daugiau kaip 100 (šimtą) kartų didesnis. Pvz., kai kurių iš išradimo junginių saldumas gali būti
 5 iki daugiau kaip 20000 kartų didesnis už sacharozės; tai yra žymiai didesnis saldumas negu iki šiol žinomų šioje srityje junginių, kurių saldumas vidutiniškai yra žymiai mažesnis.

10 Kaip minėta anksčiau, (1) junginio, aprašyto JAV patentuose Nr. 3.725.453 ir 3.775.460, saldumas yra 3000 kartų didesnis už sacharozės, (2) junginio, minimo Japonijos patente Nr. 87-132847, saldumas tik 40 kartų didesnis už sacharozės ir (3) bei (4) junginių, apra-
 15 šytų Japonijos patente Nr. 87-252754 ir Europos patente Nr. 0.338.946, saldumas atitinkamai yra 720 ir 1000 kartų didesnis už sacharozės.

20 Tuo būdu iki šiol žinomų šioje srityje junginių, kurie yra naudingiausi saldinimo požiūriu, saldumas yra 8-30 kartų mažesnis už rekomenduojamą šio išradimo junginių saldumą.

Išradimo junginių stabilumas, ypač tų, kurie turi L-gliutamino likutį, yra labai didelis ir tam tikrais atvejais gali būti tris šimtus kartų didesnis už iki
 25 šiol žinomų šioje srityje junginių. Taip pagreitinto senėjimo tyrimais (ilgalaikis vandeninio tirpalo, kurio pH yra 3, šildymas 70°C temperatūroje) buvo įrodyta,
 30 kad du būdingi išradimo junginiai, būtent (5) ir (6) junginiai, nurodytose pagreitinto senėjimo sąlygose turi 60 (šešiasdešimt) dienų skilimo pusperiodį (pusės kiekio suskilimo periodą).

35 Palyginant buvo įvertintas penkių aprašytų žinomų šioje srityje junginių skilimo pusperiodis tose pačiose standartinėse sąlygose. Taip (1) junginio, aprašyto JAV

patentuose Nr. 3 725 453 ir 3 775 460, skilimo pusperiodis yra apie 15 valandų, (2) junginio, minimo Japonijos patente Nr. 87-132847, skilimo pusperiodis yra 20 valandų ir (3) junginio, aprašyto Japonijos patente Nr. 87-252754, skilimo pusperiodis yra apie 8 valandos, o junginio, aprašyto Europos patente Nr. 0 338 946, skilimo pusperiodis yra apie dvi dienas. Visais atvejais būdingų šio išradimo junginių stabilumas yra daug didesnis ir jų skilimo pusperiodis yra 30-300 kartų ilgesnis.

Galiausiai, lyginant su plačiausiai šiuo metu naudojama sintetine saldinančia medžiaga, būtent, aspartamu (7), kurio saldumas yra 180 kartų didesnis už sacharozės, šio išradimo rekomenduojami junginiai yra daugiau negu 120 kartų saldesni, bet taip pat iki 60 kartų stabilesni, nes aspartamo skilimo pusperiodis yra tik viena diena šiose standartinėse sąlygose.

Fig. 1 pateiktos žinomų šioje srityje (1), (2), (3) ir (4) junginių, dviejų būdingų šio išradimo (5) ir (6) junginių, o taip pat aspartamo (7) stabilumo kreivės.

Ir taip, 2-pakeisto acilo buvimas saldinančioje išradimo medžiagoje žymiai padidina junginių, gautų iš L-asparto arba L-gliutamino rūgšties, saldumą ir todėl žymiai sumažina jų kainą. Be to, šie junginiai yra didesnio stabilumo, ypač tie, į kuriuos įeina L-gliutamino rūgštis. Pradžioje buvo neįmanoma numatyti, kad acilo grupės, pakeistos 2-pozicijoje, įvedimas išradimo tinkamesniuose junginiuose arba L-gliutamino rūgšties pasirinkimas duos tokių rezultata, kadangi yra žinoma, kad bet koks, net mažas saldinančios medžiagos molekulinės struktūros pakeitimas gali panaikinti cukringumą ir kitas susijusias savybes, pvz., stabilumą.

- Saldinančios išradimo medžiagos gali būti pridėtos į bet kuriuos maisto produktus, kuriems reikalingas saldus skonis, jei jie yra įdedami pakankamais kiekiais, kad būtų pasiektas reikalingas saldumas. Optimali
- 5 saldinančios medžiagos koncentracija priklausys nuo įvairių faktorių, tokių kaip, pvz., saldinančios medžiagos saldumas, produktų saugojimo ir naudojimo sąlygos, konkretūs produkto komponentai, maisto produktų skonio profilis bei reikalingas saldumo lygis. Bet kuris
- 10 specialistas gali lengvai nustatyti optimalų saldinančios medžiagos kiekį, kuris turi būti panaudotas, paprastos degustacinės analizės būdu. Apskritai šio išradimo saldinančios medžiagos yra pridėdamos į maisto produktus 10-500 mg saldinančios medžiagos/ maisto
- 15 produkto kilogramui arba litrui kiekiu, priklausomai nuo junginio saldumo. Akivaizdu, kad koncentruoti produktai turės didesnius saldinančios medžiagos kiekius ir paskui bus atskiedžiami priklausomai nuo numatyto galutinio panaudojimo.
- 20 Šio išradimo saldinančios medžiagos gali būti įdėtos į produktus grynos, bet dėl didelio jų saldumo jos paprastai maišomos su tinkamu nešikliu ar užpildu.
- 25 Naudingi tinkami nešikliai ar užpildai parenkami iš grupės, susidedančios iš polidekstrozės, krakmolo, maltodekstrinų, celiuliozės, metilceliuliozės, karboksime-tilceliuliozės ir kitų celiuliozės darinių, natrio alginato, pektinų, dervų, laktozės, maltozės, gliukozės,
- 30 leicino, glicerolio, manito, sorbito, natrio bikarbonato, fosforo, citrinos, vyno, fumaro, benzoinės, sorbino ir propano rūgščių bei jų natrio, kalio ir kalcio druskų, o taip pat jų ekvivalentų.
- 35 Šio išradimo saldinančios medžiagos gali būti naudojamos maisto produktuose kaip vienintelė saldinanti medžiaga, arba dviejų ar trijų šio išradimo saldinančių

medžiagų mišinyje. Be to, šios saldinančios medžiagos gali būti sumaišomos su kitomis saldinančiomis medžiagomis, tokiomis kaip cukrus (sacharozė), kukurūzų sirupas, fruktozė, saldūs dipeptidiniai dariniai (aspartamas, alitamas), neohesperidino dihidrochalkonas, hidrinta izomaltuliozė, steviozidas, L cukrus, gli-
 5 cizininas, ksilitas, sorbitas, manitas, acesulfamas-K, sacharinas ir jo natrio, kalio, amonio bei kalcio druskos, ciklamino rūgštis ir jos natrio, kalio bei kalcio
 10 druskos, sukralozė, monelinas, taumatinas bei jų ekvivalentai.

Apskritai šio išradimo junginiai gali būti gauti būdu, kuris leidžia dviejų amidinių jungčių susidarymą prie
 15 L-asparto rūgšties (n=1) ir L-gliutamino rūgšties (n=2) alfa-amino ir alfa-karboksilo grupių.

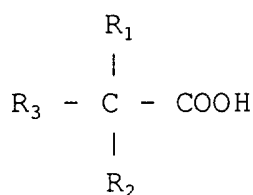
Pagal antrą šio išradimo savybę šis išradimas skirtas (I) formulės saldinančios medžiagos, apibrėžtos aukš-
 20 čiau, gavimo būdui, į kurią įeina tokių junginių reakcija vieno su kitu bet kokia tvarka:

iš vienos pusės L-asparto rūgštis arba L-gliutamino rūgštis, kuriose atitinkamai beta- arba gama-karboksilo
 25 grupė yra apsaugota, jeigu reikia, ir

iš kitos pusės:

- rūgštis, kurios formulė yra:

30



35

arba jos chloranhidridas; ir

- formulės H_2N-R' aminos;

$-R_1, R_2, R_3$ ir R' esant tokiems, kaip apibrėžta aukščiau;

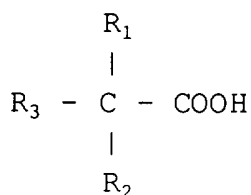
5

taip, kad susidarytų dvi amido jungtys prie L-asparto arba L-gliutamino rūgšties alfa-amino ir alfa-karboksilo grupių; ir jei reikia, gauto produkto pavertimas į fiziologiškai priimtina druską, tokią kaip natrio, kalio, amonio, kalcio ar magnio druska.

10

Todėl būdas pagal šį išradimą skiriasi tuo, kad į jį įeina amido jungties sudarymas tarp rūgšties, kurios formulė yra:

15

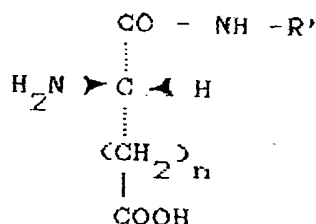


20

arba jos chloranhidrido;

ir amino, kurio formulė yra

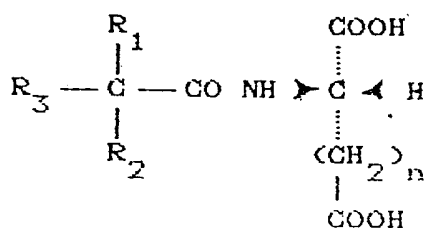
25



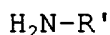
30

arba amidinės jungties sudarymas tarp rūgšties, kurios formulė yra

35



ir amino, kurio formulė yra



- 5 kur R_1 , R_2 , R_3 , n ir R' šiose formulėse yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau.

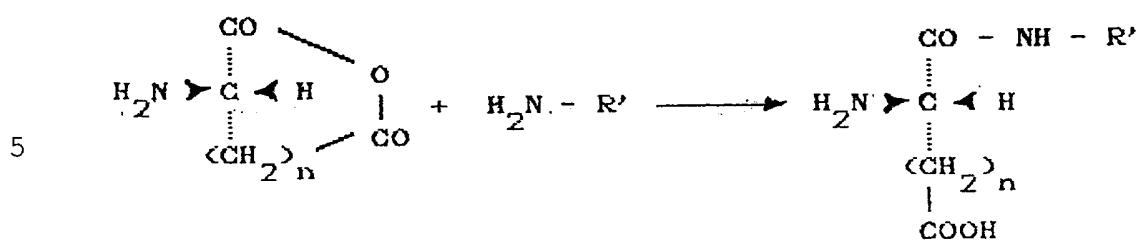
10 Tokios amidinės jungtys gali būti gautos daugeliu literatūroje aprašytų būdų. Tokių jungčių sukūrimo tvarka priklauso nuo specialisto pasirinkimo ir konkretaus pasirinkto būdo. Taip karboksirūgšties kondensacijos reakcija su aminu gali būti atlikta arba dalyvaujant tinkamam dehidratacijos agentui, tokiam kaip karbodiimidai, ypač $\text{N,N}'$ -dicikloheksilkarbodiimidai, arba aktyvuojant vieną iš dviejų reagentų, t.y. amino arba karboksirūgšties reagentą. Šiuo atveju karboksilo grupė gali būti aktyvuota įvairiais būdais, tarp kurių reikia pažymėti tuos, į kuriuos įeina mišraus anhidrido, chloranhidrido, azido arba aktyvuoto tarpinio esterio (tokio kaip, pvz., paranitrofenolio arba N -hidroksisukcinimido esterio) sintezė.

25 Konkrečiu L -asparagino arba L -gliutamino rūgšties atveju kartais prieš vykdant amidinės kondensacijos reakciją gali būti būtina apsaugoti šoninės grandinės beta- arba gama-karboksilo grupę. Tam egzistuoja daug apsauginių grupių, aprašytų literatūroje. Labiausiai įprastas esterio, konkrečiau, tret-butilo esterio arba benzilo esterio pavidalo blokavimas.

30

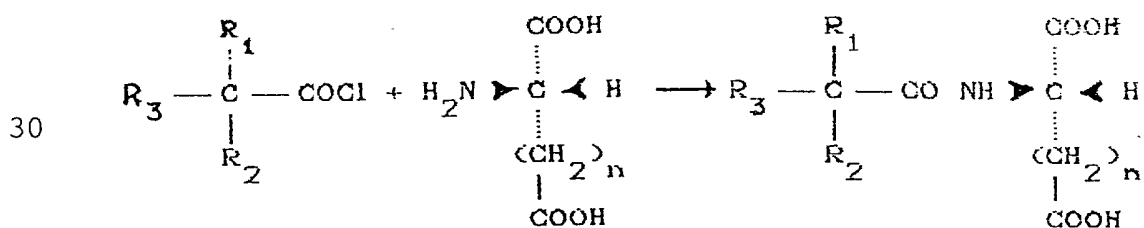
Tačiau tam tikrais atvejais blokavimo galima išvengti, sudarant vidinį anhidridą tarp iš vienos pusės alfa-karboksilo grupės ir iš kitos pusės L -asparto arba L -gliutamino beta- arba gama-karboksilo grupės pagal lygtį:

35

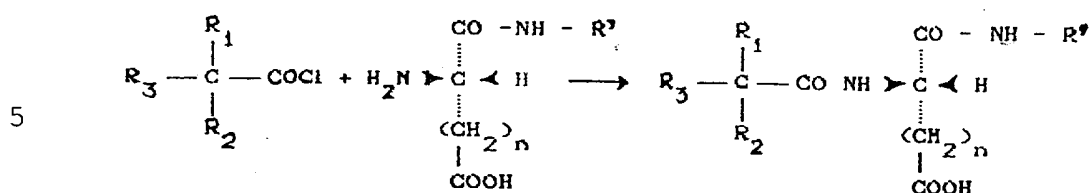


10 esant galimybei alfa-amino grupę arba paversti druska (pvz., hidrochloridu, sulfatu arba benzensulfonatu) arba apsaugoti apsaugine grupe. Literatūroje yra aprašyta daugybė apsauginių grupių alfa-amino grupės apsaugojimui, pvz., trifluoracetilais, benziloksikarbonilas arba tret-butoksikarbonilas.

15 Kitas būdas, kuris leidžia išvengti šios beta- arba gama-karboksilo grupės blokavimo, susideda iš amidinės kondensacijos reakcijos vykdymo vandeniniame tirpale, ir tuo atveju aktyvacija yra atliekama, paverčiant karboksirūgštį $(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)\text{CCOOH}$ jos chloranhidridu. Ypač
20 geri rezultatai gaunami atliekant reakciją bazinėje terpėje vandens/tetrahidrofurano mišinyje. Tinkamesni baziniai agentai yra NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH arba KOH . Kaip tokio būdo pavyzdys gali būti paminėta tokia reakcija,
25 po kurios gaunami išradimo junginių pirmtakai:



35 arba tokia reakcija, po kurios gaunami patys išradimo junginiai:



10 Išradimo saldančios medžiagos taip pat gali būti pa-
 verstos druskomis su fiziologiškai priimtinomis ne-
 organinėmis arba organinėmis bazėmis, kurios labai
 pagerina jų ištirpimą vandeniniame tirpale. Labiausiai
 tinkamos yra natrio, kalio, amonio, kalcio arba magnio
 druskos. Šios druskos gali būti gautos, koncentruojant
 15 vandeninį tirpalą, kuriame yra išradimo junginio ir pa-
 sirinkto bazinio agento, tokio kaip, pvz., NaOH arba
 Na₂CO₃ natrio druskų atveju.

20 Išradimo junginių jų rūgšties arba druskos pavidalu
 gryninimas yra atliekamas standartiniais būdais, to-
 kiais kaip perkristalinimas arba chromatografija. Jų
 struktūra ir jų grynumas buvo tikrinami įprastais
 būdais (plonasluoksnė chromatografija, didelio efekty-
 vumo skysčių chromatografija (DESC), ir spektroskopija,
 25 branduolių magnetinis rezonansas, elementinė analizė).

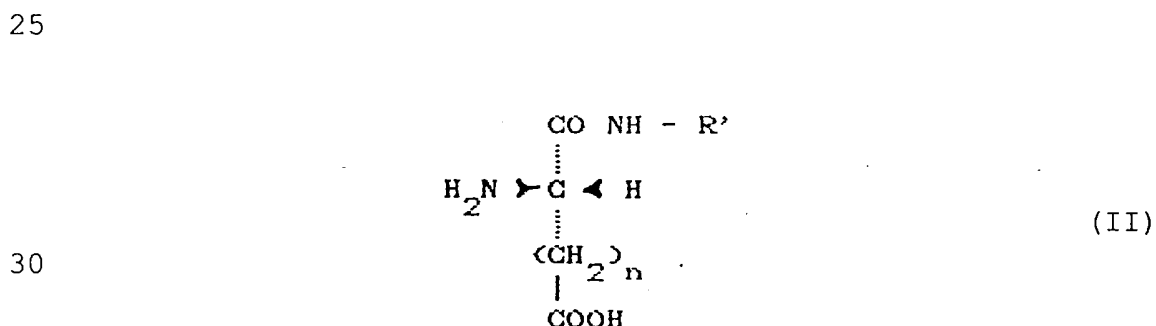
Aprašytų pavyzdžiuose junginių saldumą vertino 8 spe-
 cialistų grupė. Tai daroma palyginant junginių kin-
 tančios koncentracijos vandeninio tirpalo skonį su 2%,
 30 5% arba 10% kontroliniu sacharozės tirpalu. Tiriamų
 junginių saldumas lyginamas su sacharozės saldumu, yra
 vertinamas pagal junginio ir sacharozės svorių santykį,
 esant vienodam saldumo intensyvumui, t.y. kada tiriamo
 junginio ir kontrolinio sacharozės junginio saldumo in-
 35 tensyvumas yra vienodas daugelio specialistų nuomone.

Iki šiol žinomų šioje srityje junginių ir šio išradimo junginių stabilumas buvo matuojamas, naudojant didelio efektyvumo skysčių chromatografiją (DESC) nustatyti produkto kieki, išliekanti po pagreitinto senėjimo rūgštinėje terpėje (fosfato buferis su pH 3) ir aukštoje temperatūroje (70°C). Šiose eksperimento sąlygose skilimo pusperiodžio (laiko, atitinkančio 50% suirimą) matavimas įgalina įvertinti potencinį taip tiriamų junginių stabilumą. Mažo stabilumo junginys turės labai trumpą tik kelių valandų skilimo pusperiodį, tuo tarpu labai stabilaus junginio pusperiodis yra ke-
 10 liasdešimt dienų, kaip yra, pvz., (5) ir (6) junginių atveju, kai šių junginių pusperiodis yra apie 60 dienų (Fig. 1).

15 Išradimo konkretus įgyvendinimas ir jo pranašumai labiau paaiškės iš toliau pateikiamų neapribojančių pavyzdžių.

20 PAVYZDŽIAI

Tarp įvairių galimų šio išradimo junginių gavimo būdų vienas tinkamesnis būdas susideda iš amino darinio, kurio formulė yra

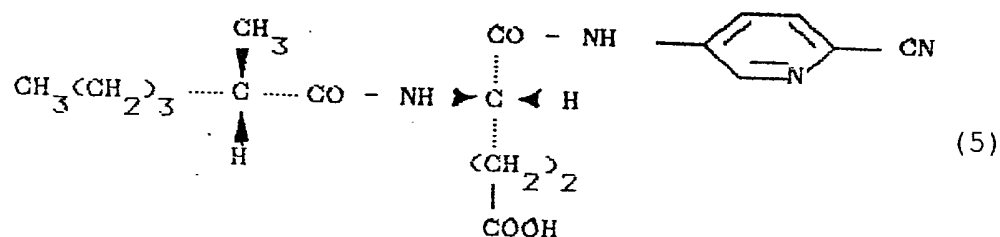


kondensavimo su karboksirūgštimi, kuri aktyvuojama iš anksto pervedant į jos chloranhidridą. Karboksirūgštis
 35 yra arba komerciškai turima, arba yra gaunama būdais,

aprašytas literatūroje: (žiūr., pvz., J. Amer. Chem. Soc., 1970, 12, 1397).

Amino darinys gali būti naudingai gautas būdu, aprašytu J. Med. Chem. 1973, 16, 163, iš L-asparto arba L-gliutamino rūgšties ir formulės H_2N-R' amino, pastarajam paprastai komerciškai turimam arba gaunamam būdais, aprašytas literatūroje (pvz.: Khim. Geterotsikl. Soedin., 1974, 12, 1645; Khim. Geterotsikl. Soedin., 1982, 11, 1545; Collect. Czech. Chem. Commun., 1975, 40, 1384).

1. N-[(S)-2-metilheksanoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo (5 formulė):



sintezė

Šio junginio gavimui 1.2 g (0.008 mol) (S)-2-metilheksanoilo chlorido (gauto paveikiant (S)-2-metilheksano rūgštį, fosforo pentachloridu, gauta būdu, aprašytu J. Biol. Chem. 1926, 70, 211; ten pat, 1932, 98, 1 ir Chem. Pharm. Bull., 1979, 27, 747) tirpalas 30 cm³ bevandenio tetrahidrofurano buvo įlašintas į 1 g (0.004 mol) alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo (gauto pagal J. Med. Chem., 1973, 16, 163) ir 3.4 g (0.04 mol) NaHCO₃ tirpalą 30 cm³ vandens. Pamašius 15 minučių 20°C temperatūroje tetrahidrofuranas buvo pašalintas vakuume ir likęs vandeninis tirpalas buvo parūgštintas iki pH 2-3 su 6 N HCl tirpalu, ir nusėdo 1 g

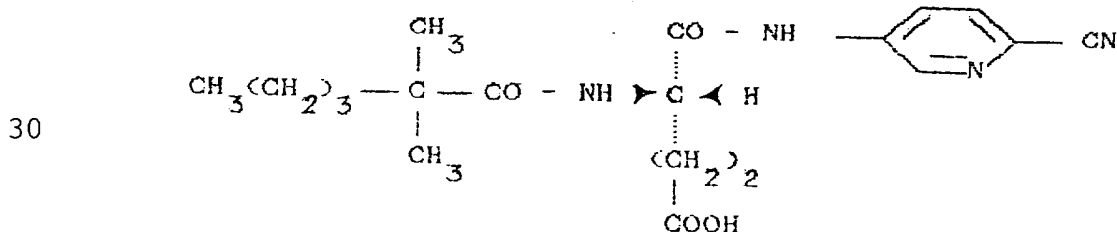
N-[(S)-2-metilheksanoil] -alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo (išeiga 69%, lyd.t. 146°C, amorfinė medžiaga) po filtravimo ir sutrynimo į miltelius hek-

5

Šio junginio saldumas apytikriai atitinka (pagal svorį) 20000 (dvidešimt tūkstančių) kartų didesnę už sacharozės saldumą, lyginant su 2% sacharozės tirpalu, 15000 (penkiolika tūkst.) kartų didesnę saldumą, lyginant su 10 5% sacharozės tirpalu, ir 10000 (dešimt tūkst.) didesnę saldumą, lyginant su 10% sacharozės tirpalu; kitaip sakant, šiose sąlygose vandeninis 10 mg/l junginio tirpalas turi stiprų saldų skonį, ekvivalentišką 10% sacharozės tirpalo saldumui, kuris atitinka saldumą, pa- 15 prastai naudojamą maisto gaminiuose.

Šio junginio stabilumas yra puikus. Įvertinimas, atliktas standartinėse pagreitinto senėjimo sąlygose (pH 3, 70°C), rodo, kad junginio skilimo pusperiodis šiose 20 sąlygose yra apie 60 dienų. Dėl jo didelio saldumo ir didelio stabilumo galima numatyti plačiausią junginio panaudojimą maisto gaminiuose.

2. N-(2,2-dimetilheksanoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo: 25



sintezė

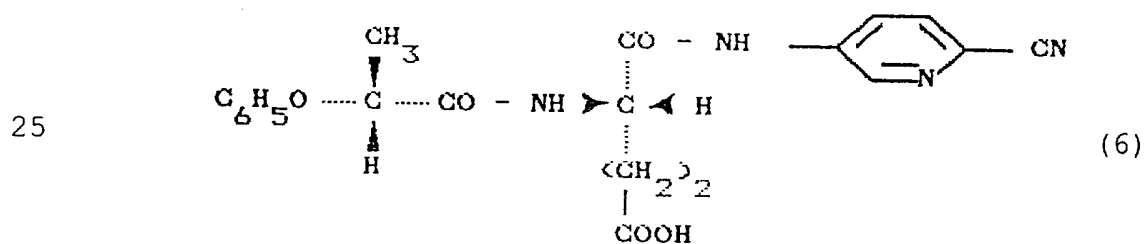
35

Šis junginys yra gaunamas iš 2,2-dimetil-heksanoilo chlorido (gauto paveikiant fosforo pentachloridą 2,2-

dimetilheksano rūgštimi, gauta būdu, aprašytu J. Amer. Chem. Soc. 1970, 12, 1397) ir alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo būdu, aprašytu priešeinančiame pavyzdyje (60% išeiga, lyd.t. 138°C, amorfinė medžiaga).

Šio junginio saldumas apytikriai atitinka (pagal svorį) 22000 (dvidešimt dviejų tūkstančių) kartų didesnę už sacharozės saldumą, lyginant su 2% sacharozės tirpalu, 15000 (penkiolika tūkst.) kartų didesnę saldumą, lyginant su 5% sacharozės tirpalu, ir 14000 (keturiolika tūkst.) didesnę saldumą lyginant su 10% sacharozės tirpalu. Šio junginio stabilumas taip pat yra puikus, nes skilimo pusperiodžio įvertinimas, gautas standartinėse sąlygose (pH 3, 70°C), yra apie 70 dienų. Kaip ir ankstesniame pavyzdyje, galima numatyti plačiausią junginio panaudojimą maisto gaminiuose.

3. N-[(R)-2-fenoksipropanoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo (6 formulė):



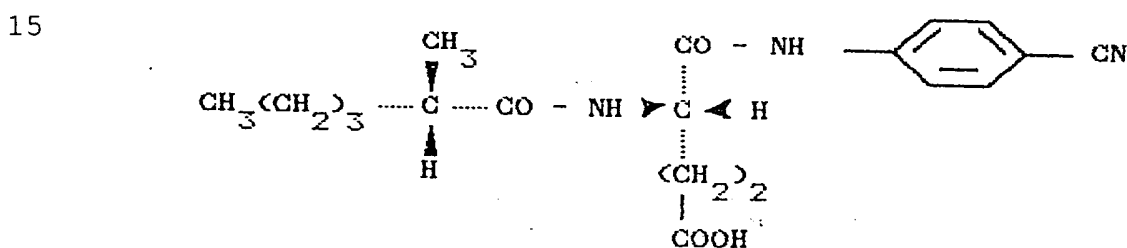
30 sintezė

Šis junginys yra gaunamas iš (R)-2-fenoksi-propanoilo chlorido (gauto pagal Nouv. J. Chim., 1982, 10, 685; Chem. Ber. 1984, 117, 3457; J. Chem. Soc. C. 1968, p. 1317; Ark. Kemi 1952, 4, 325) ir alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilo būdu, aprašytu priešeinan-

čiame pavyzdyje (išeiga 40%, lyd.t. 110°C., amorfinė medžiaga).

Šio junginio saldumas atitinka apytikriai (pagal svorį) 25000 (dvidešimt penkis tūkst.) kartų didesnę už sacharozės, lyginant su 2% sacharozės tirpalu. Jo stabilumas, įvertintas standartinėse sąlygose (pH 3, 70°C), taip pat yra labai didelis, apie 60 dienų, kas taip pat leidžia numatyti labai platų šio junginio panaudojimą maisto gaminiuose.

4. N-[(S)-2-metilheksanoil]-alfa-L-gliutamil-4-aminofenil-karbonitrilo:



sintezė

57.6 cm³ (0.408 mol) trifluoracto rūgšties anhidrido sulašinama į 30 g (0.408 mol) L-gliutamino rūgšties. Mišinys šildomas 2 valandas 70°C. Po trifluoracto rūgšties pašalinimo vakuume taip gautas aliejiingas likutis sutrinamas etilo eterio- heksano mišinyje. Gautas N-trifluoracetil-L-gliutamino rūgšties anhidridas yra tiesiai naudojamas kitoje stadijoje.

30 g (0.133 mol) taip gauto anhidrido ir 15.6 g (0.133 mol) 4-aminobenzonitrilo mišinys 100 cm³ tetrahidrofurano maišomas 12 h 40°C temperatūroje. Tetrahidrofuranas atskiriamas vakuume, tada taip gautas likutis ištirpinamas 200 cm³ 5% Na₂CO₃ tirpale ir gautas tirpalas perplaunamas metileno chloridu (3x100 cm³) ir

tada parūgštinamas iki pH 2-3 su 6N HCl tirpalu. Gautos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos, taip gaunant 27 g (išeiga 60%) alfa- ir gama-L-gliutamil-4-aminofenilkarbonitrilo izomerų mišinio. Atskirtas alfa izomeras gaunamas perkristalinius iš etanolio-heksano mišinio (150-90). Gaunama 15 g N-trifluoracetil-L-gliutamil-alfa-4-amino-fenilkarbonitrilo (galutinė išeiga 33%, lyd. t. 197°C).

2.5 g (7.28 mmol) šio junginio 25-iuose cm³ 12.5% vandeninio amoniako tirpalo 4 valandas maišoma 20°C temperatūroje. Po koncentracijos vakuume gauta kieta medžiaga perplaunama etilo acetatu (2x50 cm³) ir tada išdžiovinama. Gaunama 1.5 g alfa-L-gliutamil-4-aminofenilkarbonitrilo (išeiga 90% lyd.t. 160°C).

Norint gauti N-[(S)-2-metilheksanoil]-alfa-L-gliutamil-4-aminofenilkarbinitrilą, 1.2 g (0.008 mol) (S)-2-metil- heksanoilo chlorido (gauto fosforo pentachlorido reakcija su atitinkama rūgštimi) 30 cm³ bevandenio tetrahidrofurano sulašinama į 1 g (0.004 mol) alfa-L-gliutamil-4-aminofenilkarbonitrilo, paruošto pagal būdą, aprašytą čia aukščiau, ir 3.3 g NaHCO₃ tirpalą 30 cm³ vandens. Po 15 minučių maišymo 20°C temperatūroje tetrahidrofuranas atskiriamas vakuume ir likęs vandeninis tirpalas parūgštinamas iki pH 2-3 6N HCl tirpalu, taip gaunama 1 g N-(S)-2-metilheksanoil-alfa-L-gliutamil-4-aminofenilkarbonitrilo (išeiga 69%, lyd.t. 143°C, amorfinė medžiaga) nuosėdų po filtracijos ir sutrynimo į miltelius.

Šio junginio saldumas atitinka apytikriai (pagal svorį) 9000 (devynis tūkst.) kartų didesnę už sacharozės saldumą, lyginant su 2% sacharozės tirpalu. Jo stabilumas yra puikus. Skilimo pusperiodis, įvertintas aukščiau aprašytose sąlygose (pH 3, 70°C), yra apie 60 dienų.

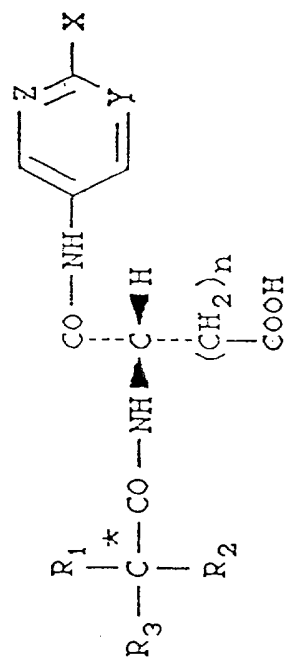
Žemiau pateikiamoje 3 lentelėje kaip pavyzdžiai pateikti keli junginiai, gauti nurodytais būdais, taip pat santykinio saldumo (SC), paskaičiuoto pagal svorį, lyginant su 2% sacharozės tirpalu, reikšmės. Jei grupės R_1 , R_2 ir R_3 skirtingos, asimetrinės anglies, prie kurios šios grupės yra prijungtos (anglis pažymėta žvaigždute), konfigūracija žymima pagal įprastas stereochemijos taisykles, panaudojant R/S-nomenklatūrą: R, S arba RS, kai tame pačiame junginyje koegzistuoja abi konfigūracijos.

STABILUMO TYRIMAI

Pridedame Fig. 1 parodyti kelių iki šiol žinomų šioje srityje junginių, aspartamo (plačiausiai naudojama sintetinė saldinanti medžiaga) ir kelių išradimo junginių palyginamieji irimo kreivių tyrimai. (1)–(4) kreivės rodo greitą (1)–(4) formulių junginių, aprašytų iki šiol žinomuose darbuose, irimą. (5) ir (6) junginių kreivės, iš kitos pusės, rodo didelį išradimo junginių, ypač tų, kurie turi L-gliutamino rūgšties, stabilumą. Ir galiausiai (7) kreivė rodo santykinai mažą aspartamo stabilumą, kurio skilimo pusperiodis tose pačiose tyrimo sąlygose yra tik maždaug viena diena.

25

3 lentelė



R ₁	R ₂	R ₃	*	n	Y	Z	X	SP
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	R	2	CH	CH	CN	500
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	S	2	CH	CH	CN	2800
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	R	2	CH	CH	CN	3000
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	S	2	CH	CH	CN	9000
CH ₃	H	(CH ₃) ₂ CH (CH ₂) ₂	RS	2	CH	CH	CN	6000
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	RS	2	CH	CH	CN	1000
CH ₃	H	C ₆ H ₅	R	2	CH	CH	CN	1300
CH ₃	H	C ₆ H ₅	S	2	CH	CH	CN	1500
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	R	2	N	CH	CN	2000

3 lentelė (tęsinys)

R_1	R_2	R_3	*	n	Y	Z	X	SP
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_3$	S	2	N	CH	CN	20000
CH_3	H	C_6H_5	R	2	N	CH	CN	2500
CH_3	H	C_6H_5	S	2	N	CH	CN	4000
CH_3	H	$C-C_6H_{11}$	RS	2	CH	CH	CN	1000
C_2H_5	H	$CH_3(CH_2)_3$	RS	2	CH	CH	CN	5000
C_2H_5	H	C_6H_5	RS	2	CH	CH	CN	2700
C_6H_5	H	C_6H_5		2	CH	CH	CN	250
CH_3O	H	C_6H_5	RS	2	CH	CH	CN	2300
CH_3O	H	C_6H_5	R	2	N	CH	CN	11000
CH_3O	H	C_6H_5	S	2	N	CH	CN	3000
CH_3O	H	$CH_3(CH_2)_3$	RS	2	N	CH	CN	2000
CH_3	H	C_6H_5O	RS	2	CH	CH	CN	4000
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2O$	R	2	CH	CH	CN	400
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2O$	S	2	CH	CH	CN	200
CH_3	H	$(2,6-diMe)-c-C_6H_9O$	RS	2	CH	CH	CN	1000
CH_3	H	C_6H_5O	RS	2	N	CH	CN	13000

3 lentelė (tęsinys)

R_1	R_2	R_3	*	n	Y	Z	X	SP
CH_3	H	C_6H_5O	R	2	N	CH	CN	25000
Cl	H	C_6H_5	RS	2	CH	CH	CN	2200
CF_3	CH_3O	C_6H_5	S	2	CH	CH	CN	600
CH_3	CH_3	$CH_2=CHCH_2$		2	CH	CH	CN	500
CH_3	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$		2	CH	CH	CN	11000
CH_3	CH_3	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2$		2	CH	CH	CN	10000
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CH(CH_2)_2$		2	CH	CH	CN	4000
CH_3	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$		2	N	CH	CN	22000
CH_3	CH_3	$CH_3(CH_2)_4$		2	N	CH	CN	3000
	CH_2-CH_2	C_6H_5		2	CH	CH	CN	2500
	$CH_2(CH_2)_2CH_2$	C_6H_5		2	CH	CH	CN	2000
	$CH_2(CH_2)_2CH_2$	C_6H_5		2	N	CH	CN	3000
	CH_2-CH_2	C_6H_5		1	CH	CH	CN	1000
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_3$	RS	1	CH	CH	CN	1500
CH_3	H	C_6H_5O	R	1	CH	CH	CN	18000
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_3$	S	2	CH	CH	$COCH_3$	300

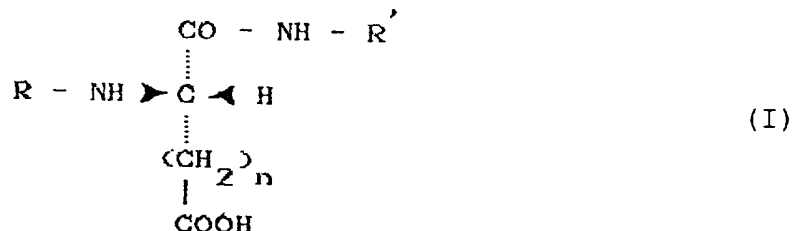
3 lentelė (tęsinys)

R_1	R_2	R_3	*	n	Y	Z	X	SP
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_3$	S	2	CH	CH	$CONH_2$	700
CH_3	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$		2	N	CH	Cl	600
CH_3	H	$CH_3(CH_2)_3$	S	2	N	N	CN	10000

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Saldinanti medžiaga, kurios formulė yra:

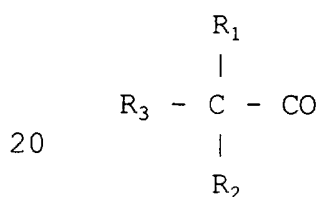
5



10

b e s i s k i r i a n t i tuo, kad

15 R yra acilo grupė, kurios formulė yra



20

kurioje:

25 R_1 yra metilo, etilo, propilo, izopropilo, fenilo, metoksilo, etoksilo, trihalogenmetilo, chloro arba chlorometilo grupė;

30 R_2 yra vandenilio atomas arba metilo, etilo arba metoksilo grupė;

arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro cikloalkilo grupę, turinčią nuo 3 iki 6 anglies atomų; ir

35

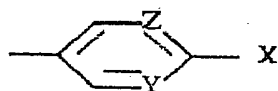
R_3 yra alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 11 anglies atomų, alkenilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies

atomų, cikloalkilo grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų ir alkilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų, fenilo grupė, fenilalkilo grupė, kurios alkilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų, alkoksilo grupė, turinti nuo 3 iki 10 anglies atomų, cikloalkoksilo grupė su 3-6 anglies atomais, kurioje dvi padėtys, gretimos angliai 1, sujungtai su de-
 guonimi, kiekviena gali būti pakeistos viena arba dviem metilo grupėmis, cikloalkilalkoksilo grupė, kurios cik-
 loalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų ir
 alkoksilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų, fe-
 noksilo grupė arba fenilalkoksilo grupė, kurios al-
 koksilo dalis turi nuo 1 iki 3 anglies atomų;

n yra 1 arba 2; ir

R' yra grupė, kurios formulė yra

20



kurioje Y ir Z, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra N arba CH ir kurioje X yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CN, NO₂, Cl, CF₃, COOCH₃, COCH₃, COCF₃, CONH₂, CON(CH₃)₂, SO₂CH₃, N₃ ir H;

ir jos fiziologiškai priimtinos druskos.

30

2. Saldinanti medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i -
 r i a n t i tuo, kad

R₁ yra metilo, etilo, fenilo, metoksilo, etoksilo, tri-
 fluormetilo, chloro arba chlormetilo grupė;

R₂ yra vandenilio atomas arba metilo ar etilo grupė;

arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopropilo, ciklobutilo arba ciklopentilo grupę; ir

5 R_3 yra normali alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 5 anglies atomų, šakota alkilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, alkenilo grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkilmetilo arba cikloalkiletilo
10 grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenilo grupė, fenilmetilo grupė, feniletilo arba fenilizopropilo grupė, alkoksilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkoksilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, cikloalkilmetoksilo
15 grupė, kurios cikloalkilo dalis turi nuo 3 iki 6 anglies atomų, fenoksilo grupė ar fenilmetoksilo ar feniletoksilo grupė;

n ir R' yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau.

20

3. Saldinanti medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad

25 R_1 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 ir CH_3O ;

R_2 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir CH_3 ; arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopropilo grupę;

30

R_3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš $CH_3(CH_2)_2$, $CH_3(CH_2)_3$, $CH_3(CH_2)_4$, $(CH_3)_2CH(CH_2)_2$, $c-C_6H_{11}$, $c-C_6H_{11}CH_2$, C_6H_5 , $C_6H_5CH_2$, $c-C_6H_{11}O$ ir C_6H_5O .

35

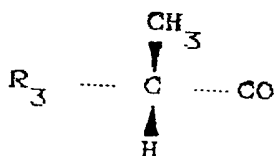
4. Saldinanti medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad

R_1 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš CH_3 , C_2H_5 ;

R_2 yra H arba CH_3 ;

5 R_3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš $CH_3(CH_2)_3$, $CH_3(CH_2)_4$, $c-C_6H_{11}O$ ir C_6H_5O .

10 5. Saldinanti medžiaga pagal bet kurią iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad acilo radikalas R yra tokios konfigūracijos:



20 kur R_3 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau.

6. Saldinanti medžiaga pagal bet kurią iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad $n=2$.

25 7. Saldinanti medžiaga pagal bet kurią iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad radikalas R' yra grupė, kurios formulė yra

30



35 kurioje X yra toks, kaip apibrėžta aukščiau.

8. Saldinanti medžiaga pagal bet kuri iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad $n=2$ ir radikalas R' yra grupė, kurios formulė yra

5



10

kur X yra toks, kaip apibrėžta aukščiau.

9. Saldinanti medžiaga pagal bet kuri iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X yra grupė CN.

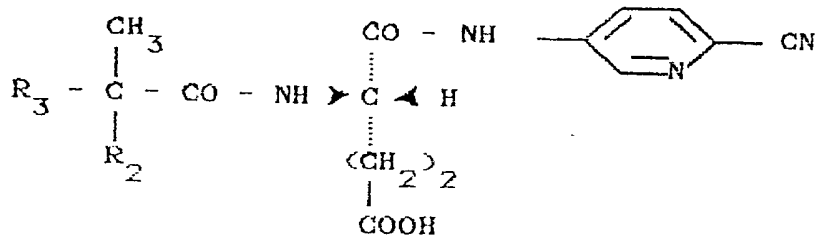
15

10. Saldinanti medžiaga pagal bet kuri iš priešėinančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra natrio, kalio, amonio, kalcio arba magnio druskos pavidalo.

20

11. Saldinanti medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos formulė yra:

25



30

kurioje R_2 yra H arba CH_3 ir R_3 yra toks, kaip apibrėžtas aukščiau.

35

12. Saldinanti medžiaga pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad R_3 yra n-butilo grupė.

13. Saldinanti medžiaga pagal 11 punktą, b e s i s k i-
r i a n t i tuo, kad R_3 yra fenoksilo grupė.

5 14. Saldinanti medžiaga pagal 11 punktą, b e s i s k i-
r i a n t i tuo, kad ji yra N-[(S)-2-metilheksanoil]-
alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas.

10 15. Saldinanti medžiaga pagal 11 punktą, b e s i s k i-
r i a n t i tuo, kad ji yra N-(2,2-dimetilheksanoil)-
alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas.

15 16. Saldinanti medžiaga pagal 11 punktą, b e s i s k i-
r i a n t i tuo, kad ji yra N-[(R)-2-fenoksipro-
panoil]-alfa-L-gliutamil-5-aminopiridin-2-karbonitrilas.

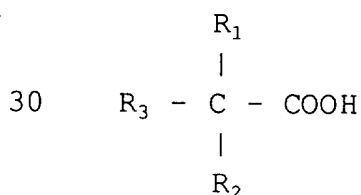
17. Saldinančios medžiagos pagal 1 punktą gavimo būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina tokių
junginių reakcija vieno su kitu bet kokia tvarka:

20 iš vienos pusės L-asparto rūgštis arba L-gliutamino
rūgštis, kuriose atitinkamai beta- arba gama-karboksilo
grupė yra apsaugota, jeigu reikia, ir

iš kitos pusės:

25

-rūgštis, kurios formulė yra:



arba jos chloranhidridas; ir

35

-formulės H_2N-R' aminos;

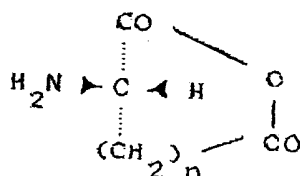
$-R_1, R_2, R_3$ ir R' esant tokiems, kaip apibrėžta aukščiau;

5 taip, kad susidarytų dvi amidinės jungtys prie L-asparto arba L-gliutamino rūgšties alfa-amino ir alfa-karboksilo grupių; ir

10 jei reikia, gauto produkto pavertimas į fiziologiškai priimtina druską, tokią kaip natrio, kalio, amonio, kalcio, amonio, kalcio ar magnio druska.

15 18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išankstinis L-asparto rūgšties beta-karboksilo grupės arba L-gliutamino rūgšties gama-karboksilo grupės blokavimas yra atliekamas, sudarant esterį, ypač tret-butilo esterį arba benzilo esterį; arba anhidridą, kurio formulė yra:

20

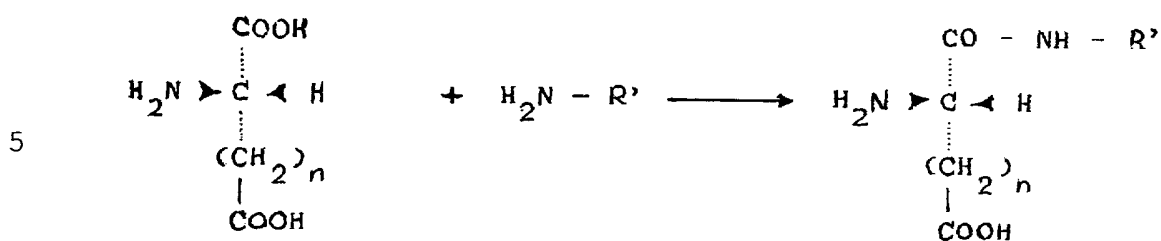


25

kur amino grupė paverčiama į druską arba, jei reikia, apsaugoma apsaugine grupe.

30 19. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

35 a) L-asparto rūgšties arba L-gliutamino rūgšties reakcija su (III) formulės aminu, kad būtų gautas (II) formulės amino darinys pagal lygtį:



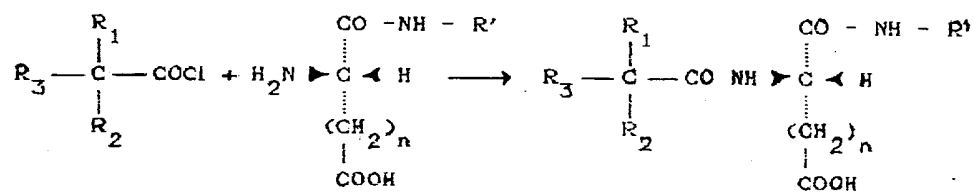
(n=1 arba 2)

(III)

(II)

ir

b) amino darinio (II), gauto stadijoje a), apdorojimas (IV) formulės chloranhidridu pagal lygtį:

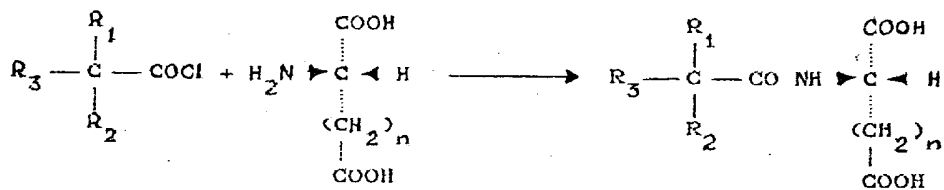


(IV)

(II)

20. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad i j i įeina:

a) L-asparto rūgšties arba L-gliutamino rūgšties reakcija su (IV) formulės chloranhidridu pagal lygtį:



(IV)

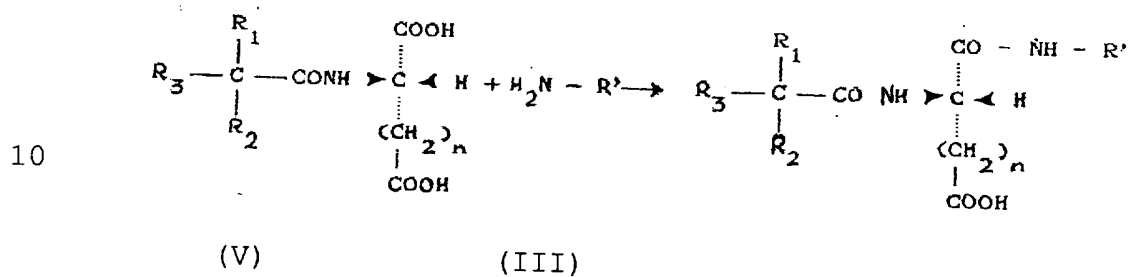
(n=1 arba 2)

(V)

ir

b) gauto darinio (V) reakcija su (III) formulės aminu pagal lygtį:

5



15 suprantant, kad, jei reikia, L-asparto rūgšties beta-karboksilo grupė arba L-gliutamino rūgšties gama-karboksilo grupė yra apsaugoma prieš reakciją a) ir deblokuoja po reakcijos b).

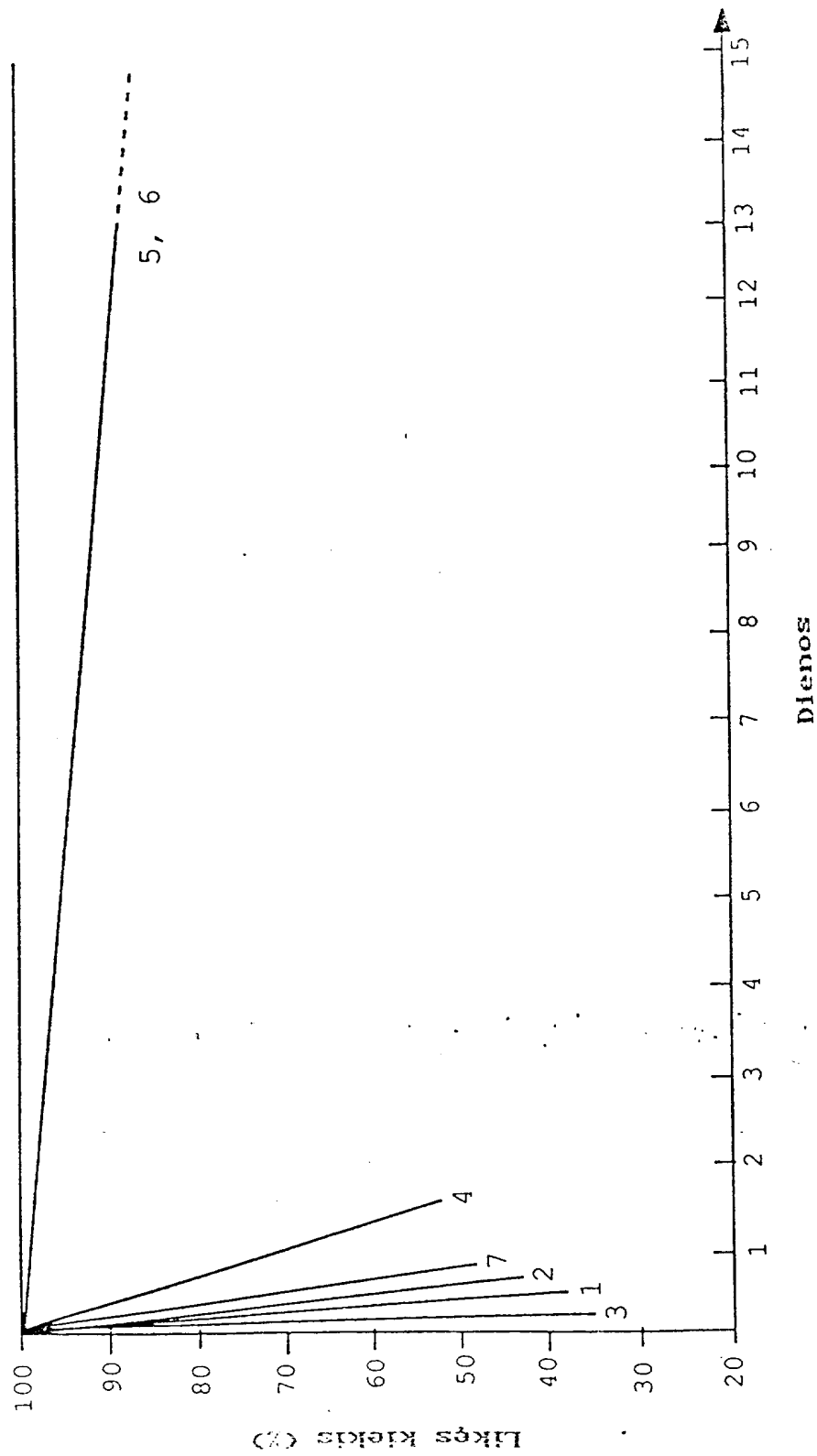


FIG.1 Polyvinyl alcohol stabilizes (pH 3, 70 °C)