



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **186**

(51) **6 C07K 5/075,**
A23L 1/236

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(21) 96000396

(22) 10.11.93

(31) 9213615

(32) 12.11.92

(33) FR

(46) 14.11.98, Бюл.№ 3 (11)

(86) PCT/FR 93/01103, (10.11.93)

(76) Клод Нофр, Жан-Мари Тинти (FR)

(56) US, патент №3475403, С 07 G 7/00, 1969.

US, патент №4645678, А 23 L 1/236, 1987.

EP, заявка №0107597, С 07 C 103/52, 1984

GB, патент №1572536, А 23 L 1/236, 1980.

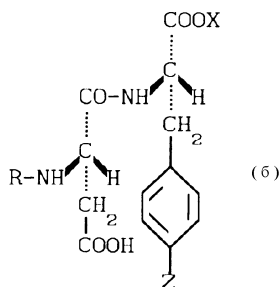
SU, патент №910117, С 07 К 5/075, 1982.

SU, автор. свид-во №544367, А 23 L 1/236, 1977.

FR, патент №2549068, С 07 К 5/06, 1985.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АСПАРТАМА ИЛИ ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СО-
ЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ПОДСЛАЩИВАЮЩЕЕ СРЕДСТВО

(57) Предметом настоящего изобретения являются соединения общей формулы:



в которой

R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$; 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 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 обозначает атом водорода или OH-группу;

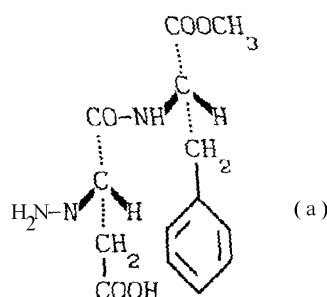
и физиологически приемлемые соли этих соединений. Эти соединения пригодны в качестве подслащающих агентов.

Предметом настоящего 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, имеющих в настоящее время в продаже, дипептидное производное, I-метилловый сложный эфир N-L - α - аспартил - L - фенилаланина, известный под названием аспартам, следующей формулы (а):



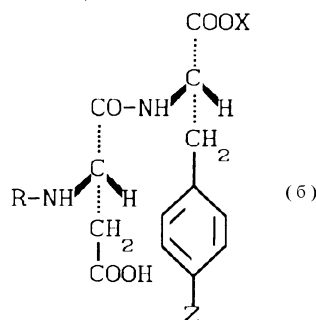
на сегодняшний день является наиболее используемым (патент США 3 492 131). Одним из отличительных признаков этого соединения является его химический состав на основе двух природных аминокислот: L - аспарагиновой кислоты и L - фенилаланина. Относительно небольшая сладость этого соединения составляет около 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 изд. T.H.Grenby, Elsevier london 1989, с.1-46), но, на сегодняшний день за исключением аспартама ни один не удовлетворяет основным требованиям, предъявляемым к подслащающему агенту, а именно, как отличные органолептические качества, достаточно высокая подслащающая интенсивность для снижения стоимости при использовании, достаточная стабильность.

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

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

Согласно первому аспекту, настоящая заявка относится к соединениям формулы I (б):



в которой:

R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2 \text{CH}_2$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2\text{CH}_2$; $(\text{CH}_3)\text{CH}_2$; $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2 \text{CHCH}_2$; $(\text{CH}_3)_3 \text{CCH}_2$ CH_2 ; циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентилметил, циклогексилметил, 3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметил-циклопентил, 3-метил-циклогексил, 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)-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 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

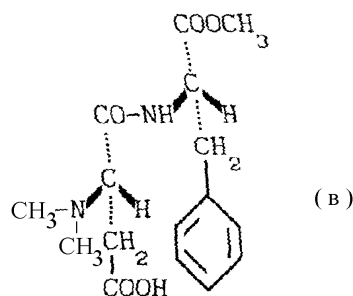
Z обозначает атом водорода или OH-группу;

также, как к физиологически приемлемым солям этих соединений.

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

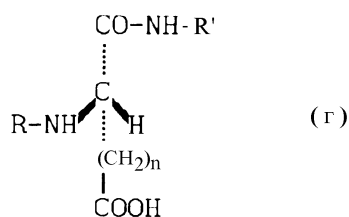
Также описаны другие N-замещенные производные аспартама (см., например, Z.M.Zanusz цитировано выше), но речь также идет о соединениях, не имеющих никакой связи в отношении структуры с N-углеводородными производными изобретения.

В самом деле, в уровне техники существует неблагоприятное предупреждение, 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 I-метиловый эфир N-(N,N-диметил-L- α -аспартил)-L-фенилаланина следующей формулы (в):



описывается как обладающее горьким вкусом (R.H.Mazur и др., Z.Am. Chem Soc., 1969, 91, 2684-2691).

Исследования, проведенные заявителем, впрочем, позволили констатировать, что органолептические 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 европейском патенте EP - 0 338 946 (патент США 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-цианопирид-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 европейском патенте EP-0 338 946, и их активность зависит от выбора специфических N - углеводородных групп.

Изучения соотношений структура - активность, проведенные настоящими изобретателями, в действительности позволили констатировать, что наиболее эффективные N-углеводородные группы, согласно европейскому патенту EP - 0 338 946 в качестве уровня техники, путем комбинации с аспартамом, приводят к горьким или горько-сладким соединениям. Так, это имеет место особенно с n-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 происходит 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 про-

дукты, мучные кондитерские изделия или другие продукты, которые требуют выпечки при высокой температуре, жевательные резинки, зубные пасты.

Изучение 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, для соединения согласно изобретению, в 36 раз более высокой стабильности, чем таковая аспартама. Сравнимые результаты получают для других характерных соединений изобретения.

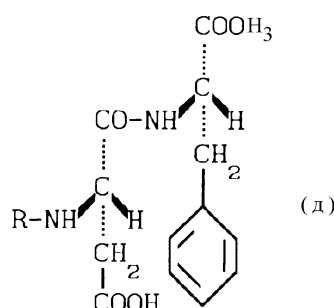
Также показано, что стабильность соединений изобретения по крайней мере такая же, даже улучшенная, в кислой среде с pH значением около 3, которое соответствует pH - значению газированных напитков, которые представляют собой одно из главных применений подслащивающих средств.

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 в 80 раз количества 1-фенилаланина и метанола, которые могут потребляться при этом, сохраняя идентичные органолептические качества.

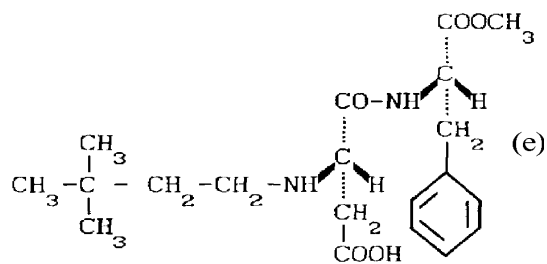
Настоящее изобретение, следовательно, позволяет получать впервые новые N-углеводородные производные аспартама или его аналогов, которые обладают отличными органолептическими качествами, ассоциированными с очень высокой подслащивающей способностью вплоть до в 10 000 раз выше таковой сахарозы, в расчете 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):

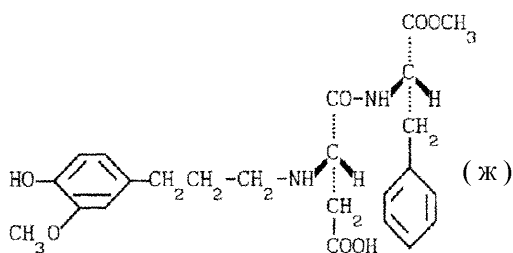


где R имеет вышеуказанное значение.

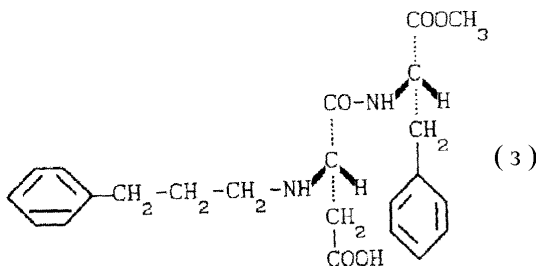
Соединением, отвечающим особенно предпочтительной форме реализации изобретения, является сложный 1-метильный эфир N-[N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил]-L-фенилаланина (соединение 6 таблицы 1) формулы:



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



или еще сложный 1-метилловый 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 превращаются в соли, которые представляют 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

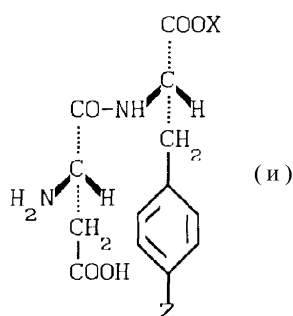
продукты (концентраты) очевидно должны содержать более высокие количества подслащающего агента и затем их нужно разбавлять согласно конечным намерениям использования.

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 выбирать 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, проционовую 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, стевиозид, L-сахароза, глицерин, ксититол, сорбитол, маннитол, ацесульфам, сахарин и его соли натрия, калия, аммония и кальция; цикламинная кислота и ее соли натрия, калия и кальция, сукралоза, монеллин, туаматин 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 Ohfunе и др., 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).

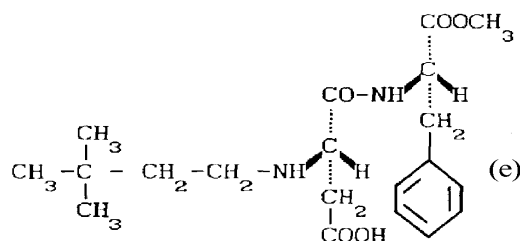
Способ, которым может быть реализовано изобретение, и преимущества, которые происходят из этого, будут лучше понятны из нижеследующих примеров осуществления.

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% и 10%. Подслащающая способность испытуемого по отношению к сахарозе существует между соединением и сахарозой и равной подслащающей интенсивностью, т.е. когда сладкие вкусы раствора испытуемого 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 нейтральной среде (фосфатный буфер с pH = 7) и при температуре 70°C.

Таким образом, стабильность испытуемого соединения оценивают по его периоду распада (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 pH - 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 тогда 9 г (выход = 62%) сложного 1-метилового эфира N-[N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил]-L-фенилаланина.

Подслащающая способность этого соединения соответствует, в расчете на вес, приблизительно превышающей в 10 000 раз таковую сахарозы по сравнению с раствором сахарозы с концентрацией 2%, 5% и 10%.

Водный раствор с концентрацией 7 мг/л настоящего соединения эквивалентен по подслащающей интенсивности раствору с 550 мг/л аспартама, что соответствует примерно в 80 раз более высокой подслащающей способности соединения по сравнению с таковой аспартама.

В качестве примеров подслащающая способность других соединений получаемых из аспартама, согласно изобретению, представлена в таблице 1. Подслащающую способность оценивают по отношению к 25%-ному раствору сахарозы.

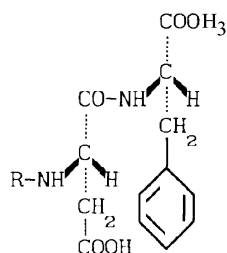


Таблица 1

№	R	Подсла- щи- вающая способ- ность
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	400
2	(CH ₃) CHCH ₂	500
3	(CH ₃) 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	циклооктил	1000
10	циклопентилметил	1500
11	циклогексилметил	1200
12	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂	1500
13	(R, S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃) CH ₂ CH ₂	1200
14	3,3-диметилциклопентил	150
15	(R, S)-3- метилциклогексил	1000
16	3,3, 5,5 - тетраметилцик- логексил	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)	500
21	(R, S) - (3-OCH ₃ 4-OH) C ₆ H ₃ CH=CHCH (CH ₃)	500

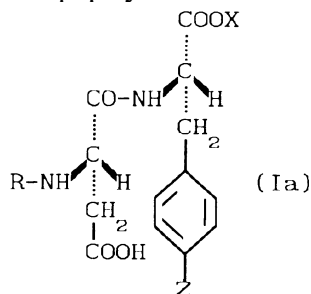
В качестве дополнительных примеров, относящихся к соединениям общей формулы, сложный 1-этиловый эфир N-[N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспарил]-L-фенилаланина имеет подслащающую способность в 2000 раз больше, чем сахароза; и сложный 1-метилвый эфир N-[N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил]-L-тирозина имеет подслащающую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

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

На прилагаемом рисунке 2 приводится сравнительная диаграмма кривых стабильности, по отношению к аспартаму (кривая “а”), соединений 2,5 и 6 таблицы 1 (кривые “b”, “с” и “d”, соответственно), причем эти кривые получают в процессе старения, ускоренного нагреванием при 70°C их растворов с концентрацией 1 г/л и нейтральной средой с pH = 7. В этих экспериментальных условиях аспартам очень мало стабилен (период полураспада 10 минут), тогда как соединения изобретения обладают периодам полураспада 4 часа 15 минут для соединения 2; 10 часов для соединения 5 и 6 часов для соединения 6, что соответствует стабильностям, которые вплоть до 60 раз выше, чем таковая аспартама.

Формула изобретения

1. Производные аспартама общей формулы I:



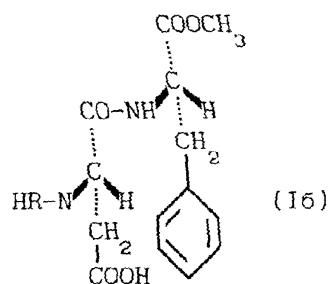
в которой:

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)-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 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

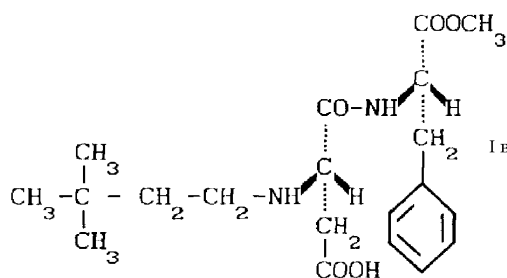
Z обозначает атом водорода или OH - группу; или их физиологически приемлемые соли.

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

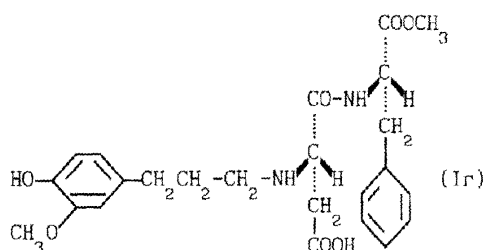


в которой R имеет указанное в п.1 значение.

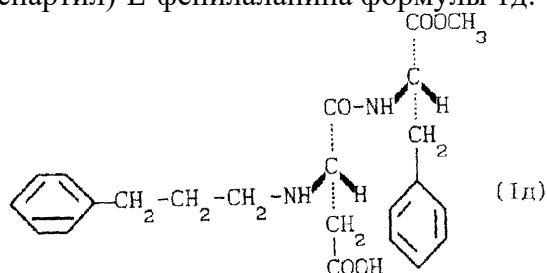
3. Производное аспартама по п.2, представляющее собой сложный 1-метилвый эфир N-(N-(3,3-диметилбутил)-L-α-аспартил)-L-фенилаланина формулы Iв:



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

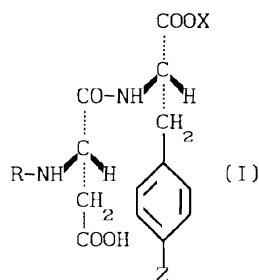


5. Производное аспартама по п.2, представляющее собой сложный метилвый эфир N-(N-(3-фенилпропил)-L-α-аспартил)-L-фенилаланина формулы Iд:



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:

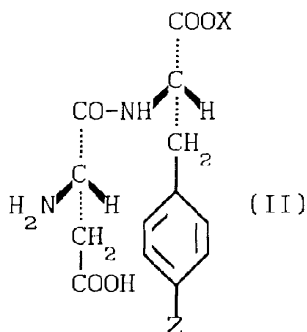
R выбирается из группы, включающей следующие радикалы:

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

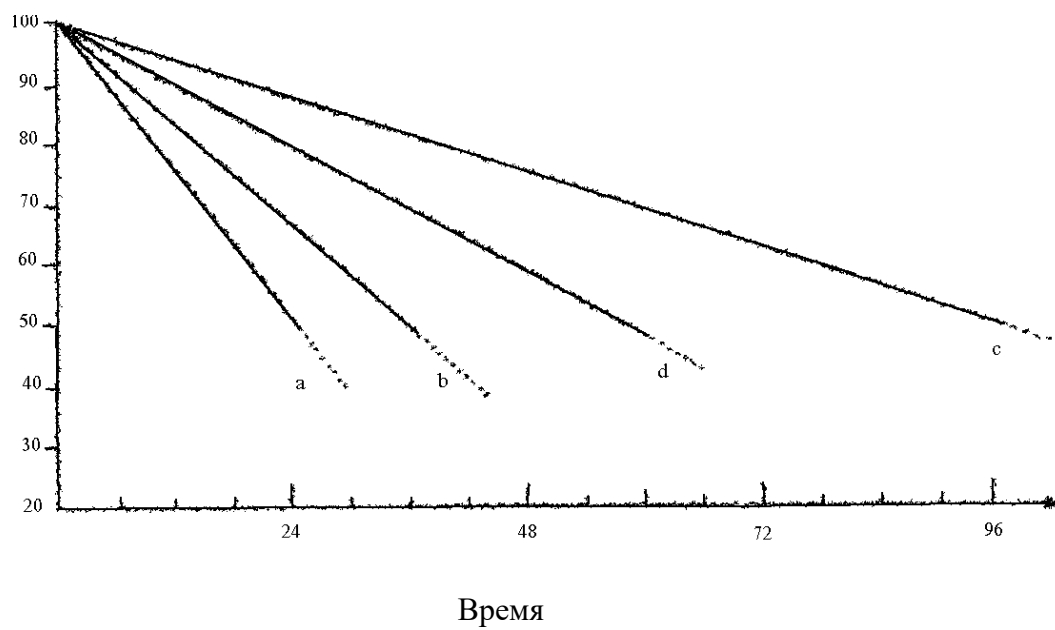
циклогексил, циклогептил, циклооктил, цикlopентилметил, циклогексилметил, 3-фенилпропил, 3-метил-3-фенилпропил, 3,3-диметилциклопентил, 3-метилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-пропенил, 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-метилпропил 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 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

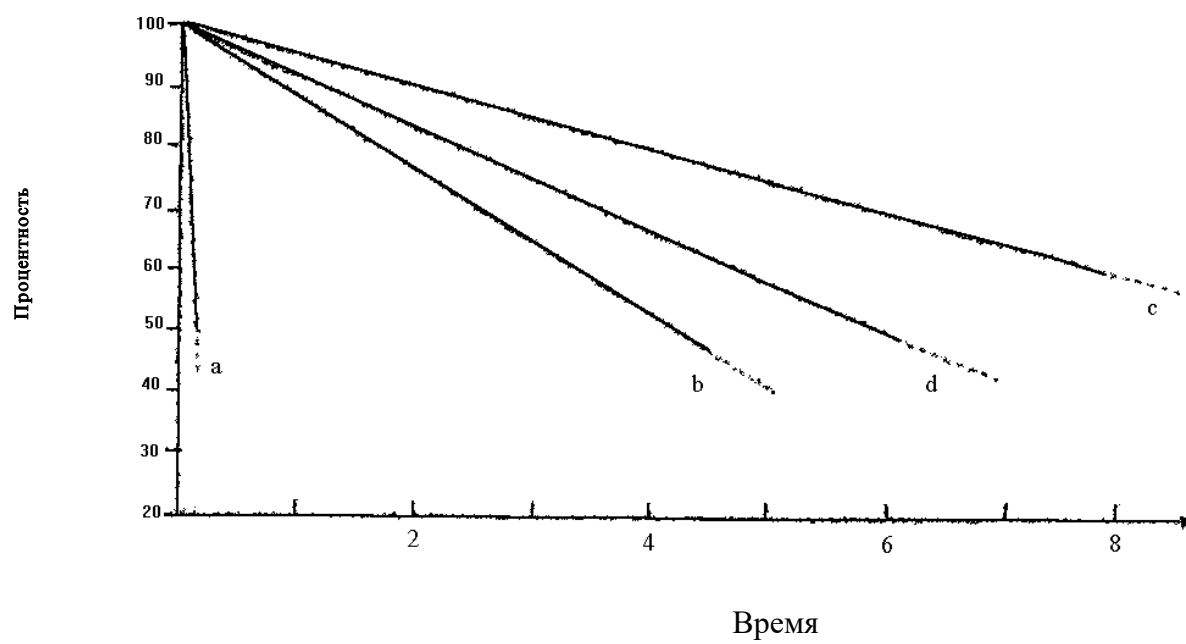
Z означает атом водорода или группу OH, или их физиологически приемлемых солей, отличающийся тем, что осуществляют конденсацию соединения формулы II:



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: Сравнительная диаграмма (рН 3, 70 °С)



Фиг.2: Сравнительная диаграмма (рН 7, 70 °С)