

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-501180

(P2010-501180A)

(43) 公表日 平成22年1月21日 (2010.1.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 2 3 L 1/22 (2006.01)	A 2 3 L 1/22 1 O 1 Z	4 B O 1 7
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 B O 3 5
C O 7 D 277/82 (2006.01)	C O 7 D 277/82 C S P	4 B O 4 7
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C O 3 3
C O 7 D 235/28 (2006.01)	C O 7 D 235/28 C	4 C O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-525610 (P2009-525610)
 (86) (22) 出願日 平成19年8月22日 (2007. 8. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月17日 (2009. 3. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/018511
 (87) 国際公開番号 W02008/024364
 (87) 国際公開日 平成20年2月28日 (2008. 2. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/839, 118
 (32) 優先日 平成18年8月22日 (2006. 8. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

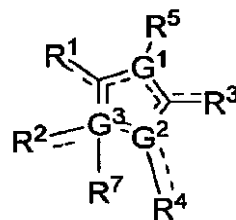
(71) 出願人 507414557
 レッドポイント バイオ コーポレイショ
 ン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 628, ユーイング, グラフィックス
 ドライブ 7
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

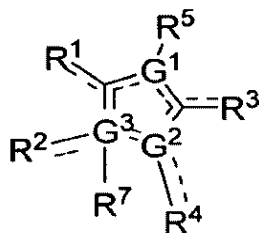
(54) 【発明の名称】 甘味増強剤としての複素環化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、本明細書中に定義されている) の化合物およびその生理学的に許容可能な塩の使用に関する。式 I の化合物を使用して、味物質によって得られた甘味を増強することができる。本発明はまた、上記式の化合物を含む組成物に関する。本発明の他の態様は、食品が式 (I) の化合物および減量した甘味物質を含む、食品の改良のための方法、化合物、および組成物を提供する。



(I)



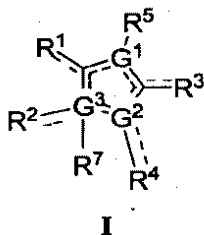
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

甘味を増強する方法であって、甘味物質および式 I

【化 8 1】



10

(式中、

R^1 および R^2 は、独立して、存在しないか、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロ、任意に置換された C_{6-14} アリール、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリール、 $Ar-Q$ (任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールオキシおよび任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールチオなど)、任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)-O-R^a$ 、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールから選択されるか、 R^1 および R^2 は、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒に、それぞれが任意に置換された C_{6-14} アリールまたは 5 ~ 14 員の複素環を形成するか、 R^1 および / または R^2 への結合が二重結合である場合、 R^1 および R^2 は $=NH$ および $=O$ から独立して選択され、

20

R^3 は、 H 、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-14} アリール、任意に置換された 5 ~ 14 員の複素環、および L^1-R^{31} からなる群から選択され、

R^4 は、存在しないか、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアリール、任意に置換された C_{6-14} アリール、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールからなる群から選択されるか、 R^4 への結合が二重結合である場合、 R^4 は $=O$ であり、

R^5 は、存在しないか、水素、 C_{1-6} アルキル、および任意に置換されたフェニルアミドから選択され、

30

R^7 は、存在しないか、 H および C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{31} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、任意に置換されたフェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または C_{1-6} ジアルキルアミノであり、

Z^1 は、 $=N$ 、 $-NH$ 、 O 、および S から選択され、

Z^2 は、存在しないか、 O 、 S 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $-C(=O)-O$ 、 $C(=S)-O$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、または $-C(=S)-NH$ であり、

L^1 は、1 ~ 30 個の炭素原子および / またはヘテロ原子を含むリンカーであり、

Q は、 CH_2 、 O 、 NH 、または S であり、

Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールであり、

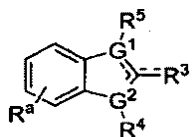
n は 0 ~ 10 である) の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 2】

前記式 I の化合物が、

【化 8 2】



(式中、

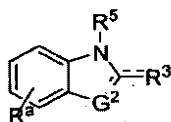
50

R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 は、存在しないか、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルであり、 R^5 は、存在しないか、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a は、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^1 および G^2 は、独立して、 C 、 N 、または S である) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 8 3】



10

(式中、

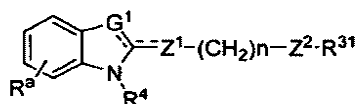
R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^5 は、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

G は、 N または S であり、 R^a は、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルである) である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記式 I の化合物が、

【化 8 4】



20

(式中、

G^1 は、 S または N であり、

R^4 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルであり、

R^{31} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、または任意に置換されたフェニルであり、

R^a は、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

Z^1 は、 S または N であり、

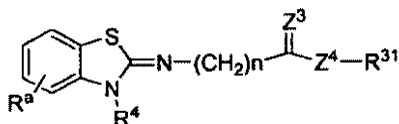
Z^2 は、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=S)-O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、または $-C(=S)-NH-$ であり、

n は、 $0 \sim 4$ である) である、請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 5】

【化 8 5】



40

(式中、

R^4 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルであり、

R^a は、 H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{31} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルケニルから選択され、

Z^3 は、 O または S であり、

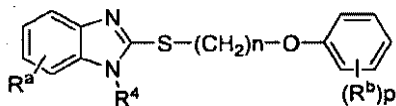
Z^4 は、 O 、 S 、または NH であり、

n は、 $0 \sim 3$ である) である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記化合物が、

【化 8 6】



(式中、

R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルから選択され、

R^a は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、またはヒドロキシであり、

n は、0 ~ 3 であり、

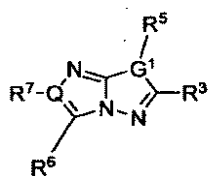
p は、0 ~ 5 である) である、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記式 I の化合物が、

【化 8 7】



20

(式中、

G^1 は、NまたはSであり、

Q は、NまたはCであり、

R^3 は、Hまたは任意に置換されたフェニルであり、

R^5 は、 G^1 がNである場合はHであり、そうでなければ存在せず、

R^6 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

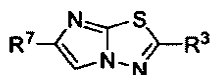
R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意に置換されたフェニルから選択されるか、QがNである場合、 R^7 は存在しない) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物が、

30

【化 8 8】



(式中、

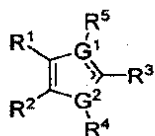
R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または任意に置換されたフェニルであり、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意に置換されたフェニルから選択される) である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記式 I の化合物が、

40

【化 8 9】



(式中、

R^1 および R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、および Ar-Q からなる群から独立して選択され、ここで、Q は、O、NH、S、または CH_2 であり、Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールであり

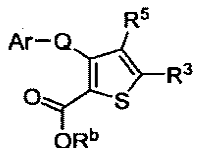
50

、 R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^4 は、存在しないか、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^5 は、存在しないか、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^1 は、C または N であり、 G^2 は、N または S である) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物が、

【化 90】



10

(式中、

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

Ar は、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基と任意に置換された 5 ~ 10 員のアリール基またはヘテロアリール基であり、

Q は、O または NH であり、

R^b は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

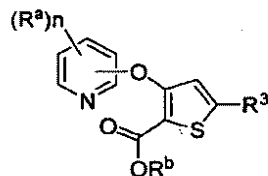
n は、0 ~ 3 である) である、請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記化合物が、

【化 91】



30

(式中、

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

各 R^a は、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され、

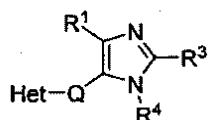
R^b は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

n は、0 ~ 3 である) である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物が、

【化 92】



40

(式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、または NO_2 であり、

R^3 および R^4 は、独立して、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

Q は、S、N、または O であり、

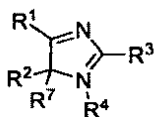
Het は、ニトロおよびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換された 5 ~ 6 員のヘテロアリールである) である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

50

前記式 I の化合物が、

【化 9 3】



(式中、

R¹ および R³ は、独立して、任意に置換されたフェニルであり、

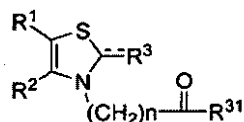
R⁴ は、存在しないか、O または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R² および R⁷ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキルである) である、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 1 4】

前記化合物が、

【化 9 4】



(式中、

R¹ は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R² は H であり、

R³ は、C₁ ~ 6 アルキル、H、オキソ、または =NH であり、

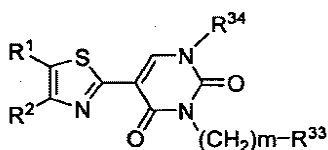
R³¹ は任意に置換されたフェニルであり、

n は、0 ~ 3 である) である、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 1 5】

前記化合物が、

【化 9 5】



(式中、

R¹ は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R² は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R³³ は、任意に置換されたフェニルであり、

R³⁴ は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

m は、0 ~ 3 である) である、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 1 6】

前記化合物が、

エチル 2 - (3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - イリデンアミノ) アセタート ;

2 - (2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

メチル 3 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) チオフェン - 2 - カルボキシラート ;

6 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 3 - エチル - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール ;

6 - p - トリルイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール ; 40

N - フェニル - 4 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノール ;
 1 - エチル - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルチオ) イミダゾール ;
 2 , 4 - ジフェニル - 5 , 5 - ジメチルイミダゾール - 1 - オキシド ;
 1 - アリル - 3 - (3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 - (3 H) - イリデン) チオ尿素 ;
 2 - (2 - イミノチアゾール - 3 (2 H) - イル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) エタノン ;
 3 - ベンジル - 1 - イソプロピル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン ;
 2 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン ;
 N - (4 - (4 - エチルフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメトキシベンズアミド ;
 1 - フェニルチオクロメノ [4 , 3 - d] イミダゾール - 4 (1 H) - オン ;
 N - (4 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド ;
 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ; および
 その生理学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

【請求項 17】

前記甘味物質が、スクロース、フルクトース、およびその混合物からなる群から選択され、前記甘味物質および式 I の化合物を食品中に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記食品が飲料である、請求項 17 に記載の方法。

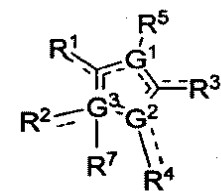
【請求項 19】

前記式 I の化合物および甘味物質の比が、約 $1 : 10^6$ ~ 約 $1 : 10^3$ の範囲である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

(a) 甘味物質および (b) 式 I :

【化 96】



I

(式中、

R^1 および R^2 は、独立して、存在しないか、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、ニトロ、任意に置換された $C_6 \sim 14$ アリール、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリール、Ar - Q (任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールオキシおよび任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールチオなど)、任意に置換された $(CH_2)_n C(=O) - O - R^a$ 、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールから選択されるか、 R^1 および R^2 は、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒に、それぞれが任意に置換された $C_6 \sim 14$ アリールまたは 5 ~ 14 員の複素環を形成するか、 R^1 および / または R^2 への結合が二重結合である場合、 R^1 および R^2 は = NH および = O から独立して選択され、

50

R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換された $C_6 \sim 14$ アリール、任意に置換された 5 ～ 14 員の複素環、および $L^1 - R^{31}$ からなる群から選択され、

R^4 は、存在しないか、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、任意に置換された $C_6 \sim 14$ アリール、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールからなる群から選択されるか、 R^4 への結合が二重結合である場合、 R^4 は $=O$ であり、

R^5 は、存在しないか、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意に置換されたフェニルアミドから選択され、

R^7 は、存在しないか、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^{31} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、任意に置換されたフェニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim 6$ ジアルキルアミノであり、

Z^1 は、 $=N$ 、 $-NH$ 、 O 、および S から選択され、

Z^2 は、存在しないか、 O 、 S 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $-C(=O)-O$ 、 $C(=S)-O$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、または $-C(=S)-NH$ であり、

L^1 は、1 ～ 30 個の炭素原子および / またはヘテロ原子を含むリンカーであり、

Q は、 CH_2 、 O 、 NH 、または S であり、

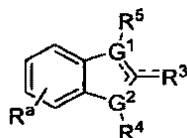
Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールであり、

n は 0 ～ 10 である) の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 21】

前記式 I の化合物が、

【化 97】



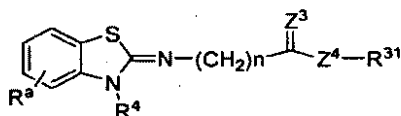
(式中、

R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 は、存在しないか、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルであり、 R^5 は、存在しないか、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^1 および G^2 は、独立して、C、N、または S である) である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記式 I の化合物が、

【化 98】



(式中、

R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルであり、

R^a は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{31} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルケニルから選択され、

Z^3 は、O または S であり、

Z^4 は、O、S、または NH であり、

n は、0 ～ 3 である) である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記式 I の化合物が、

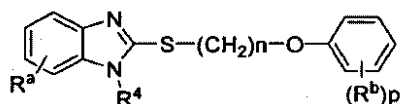
10

20

30

40

【化 9 9】



(式中、

R⁴ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、および C₁ ~ 6 ヒドロキシルアルキルから選択され、R^a は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、R^b は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、またはヒドロキシであり、

n は、0 ~ 3 であり、

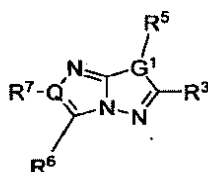
p は、0 ~ 5 である) である、請求項 20 に記載の組成物。

10

【請求項 24】

前記式 I の化合物が、

【化 100】



20

(式中、

G¹ は、N または S であり、

Q は、N または C であり、

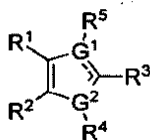
R³ は、H または任意に置換されたフェニルであり、R⁵ は、G¹ が N である場合に H であり、そうでなければ存在せず、R⁶ は、H および C₁ ~ 6 アルキルから選択され、R⁷ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、および任意に置換されたフェニルから選択されるか、Q が N である場合に R⁷ は存在しない) である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記式 I の化合物が、

30

【化 101】



(式中、

R¹ および R² は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、および Ar-Q からなる群から独立して選択され、ここで、Q は、O、NH、S、または CH₂ であり、Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールであり、R³ は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、R⁴ は、存在しないか、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、R⁵ は、存在しないか、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、G¹ は、C または N であり、G² は、N または S である) である、請求項 20 に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2007年8月22日に出願された米国仮特許出願第60/839,118号の利益を主張し、この出願の全体を本明細書中で参考として援用する。

【0002】

(発明の背景)

50

発明の分野

本発明は、甘味を増強し、甘味を創り出すことによって不快な味をマスキングするための式Ⅰの化合物の使用および関連する使用に関する。本発明はまた、特に、甘味増強剤または食味マスキング剤 (taste masking agent) として医薬品、食品、および他の製品中で使用することができる式Ⅰの化合物を含む組成物に関する。一定の態様では、本発明は、消費可能な製品 (食品および医薬品など) を調製することができる方法および組成物を提供する。この製品は、所望の甘味が保持されるが、糖などの甘味料をより少なく含み、場合によっては熱量がより低い。

【背景技術】

【0003】

10

技術水準

味覚認識は、下等生物および高等生物の両方の栄養状態および生存で極めて重要な役割を果たす (非特許文献1; 非特許文献2)。味覚能力は、人々に楽しい食事の経験を超える意義を有する。例えば、味覚能力により、汚染または腐敗した食品の識別が可能であり、カロリー価または栄養価に比例し得る満足な応答が得られる。

【0004】

一般に、以下のたった4つまたは5つの基本の食味の 카테고리 しかないと思われている: 甘味、酸味 (sour)、苦味、酸 (acid)、および「旨味」 (グルタミン酸ナトリウムの味を説明する日本語; 非特許文献3)。これらを、食欲増進のための味 (appetitive taste) (栄養素を含む食品に関連する塩味、甘味、および旨味、ならびに有毒化合物によって誘発される苦味および酸味) に下位分類することができる。

20

【0005】

最初の味覚事象の解剖学的原理は、「味蕾」と呼ばれるクラスター中に存在する味覚受容体細胞 (TRC) である (Lindemann、前出)。味蕾は口腔全体 (舌および舌外領域が含まれる) に分布する (Hemess and Gilbertsonを参照のこと)。ヒトの舌では、味蕾は、特殊化した構造の3つの特殊化した型 (すなわち、茸状乳頭、葉状乳頭、および有郭乳頭) に組織化する。各味蕾は、約50個と100個との間の各細胞を含み、この細胞が、20ミクロンと40ミクロンとの間の直径のクラスターに集団化している。神経線維は、味蕾の基部からいくつかの味覚受容体細胞上のシナプスに侵入する。典型的には、1つのTRCは数個の知覚神経線維と接触しており、各知覚神経線維は同一味蕾中の数個のTRCを刺激する (Lindemann、前出)。

30

【0006】

被験体が味物質を摂取する場合、この味物質は適切な濃度で味覚受容体細胞と遭遇し、一次知覚ニューロンを有するシナプスを介して活動電位が生じ、受容体によって記録されたシグナルが求心性神経を介して脳の感覚皮質の適切な領域に伝達され、それにより、被験体によって特定の味が認識される。

【0007】

味覚認識は生体機能であるが、時折、一定の味を改変するのに有用である。例えば、薬物の多数の薬学的有効成分は望ましくない味 (苦味など) を生じる。甘味増強剤の添加による薬物によって生じた苦味のマスキングにより、患者の受け入れを改善することができる。

40

【0008】

伝統的には、甘味料および香料 (flavorant) を使用して、医薬品の苦味がマスキングされている。甘味料または香料は、他の味覚経路 (taste pathway) を活性化し、十分に高い濃度でこれが医薬品の苦味をマスキングする働きをすることが知られている。テーブルシュガー (スクロース) などの高濃度の甘味料の使用は、カロリーが高く、糖尿病患者に投与することができないので、望ましくない。アスパルテムおよびサッカリンなどの人工甘味料はこれらの欠点は持たないが、後味が悪いが、大量に使用した場合に安全上の懸念があり得る。

50

【0009】

望ましくない味を阻害、変更、またはマスキングするための多数の他の方法が示唆されている。しかし、現在利用可能な化合物は、望ましい特性を欠く。

【0010】

甘味の増強が有用な別の領域は、味覚障害を有する被験体またはその食欲が減退した患者の摂食の促進である。研究によって、美味しさが増大するにつれて摂食の増大が示されている。非特許文献4。例えば、一定の薬物（抗高血圧薬および抗脂血症薬など）は、味を不利益に変化させることが報告されており、その結果、摂食が減少し得る。非特許文献5。味覚障害は、頭頸部癌の放射線治療にも関連しており、この味覚障害は食欲減退および摂食パターンの変化に関連する要因のうちの1つであると思われている。非特許文献6。食品消費の減少は、高齢者の味覚の欠損とも関連している。非特許文献7。食品の甘味の増強により、これらの増強剤を含む食品の消費が増加し得る。

10

【0011】

したがって、好ましくは先行技術の甘味剤の1つまたは複数の制限を示すことなく、甘味を有効に増強することができる化合物が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Margolskee, R. F., J. Biol. Chem. 277: 1 - 4 (2002)

20

【非特許文献2】Avenet, P. and Lindemann, B., J. Membrane Biol. 112: 1 - 8 (1989)

【非特許文献3】Hemess, M. S. & Gilbertson, T. A., 1999, Annu. Rev. Physiol. 61: 873 - 900

【非特許文献4】Sorensenら、Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 27 (10): 1152 - 66 (2003)

【非特許文献5】Dotyら、J. Hypertens. 21 (10): 1805 - 13 (2003)

【非特許文献6】Vissinkら、Crit. Rev. Oral Biol. Med. 14 (3): 213 - 25 (2003)

30

【非特許文献7】Shiffman, S. S., J. Am. Med. Ass'n 278 (16): 1357 - 1362 (1997)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の簡単な要旨

本発明の第1の態様は、甘味物質 (sweet tastant) および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生理学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む、甘味を増強する方法に関する。

【0014】

40

本発明の一定の態様では、以下にさらに記載するように、本発明の方法および組成物により、十分な甘味を有するが、公知の甘味物質 (糖など) のレベルが減少した食品を作製することが可能である。これらの方法はまた、元の食品と同レベルの甘味を有するが、高カロリーの甘味由来のカロリーが減少した改善された食品を調製することができる。

【0015】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む食品を被験体に投与する工程を含む、食品の甘味を増強する方法に関する。

【0016】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生

50

理学的に許容可能な塩を含む医薬品を被験体に投与する工程を含む、医薬品の甘味を増強する方法に関する。

【0017】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物を含む食品にかかる治療を必要とする被験体に投与する工程を含む、食品の美味しさおよびその摂取を増大させる方法に関する。

【0018】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む食品を被験体に投与する工程を含む、食品の望ましくない味をマスキングする方法に関する。

10

【0019】

本発明のさらなる態様は、甘味物質、1つまたは複数の式Iの化合物、またはその生理学的に許容可能な塩を含む医薬品を被験体に投与する工程を含む、医薬品の望ましくない味をマスキングする方法に関する。

【0020】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む食品に関する。

【0021】

本発明のさらなる態様は、活性成分 (active agent)、任意に1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、甘味物質、および1つまたは複数の式Iの化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物に関する。

20

【0022】

本発明のこれらの態様およびさらなる態様を、以下に詳述する。

【0023】

図面の簡単な説明

本明細書中に組み込まれ、明細書の一部を形成する添付の図面は、本発明の原理を説明し、当業者が本発明を実施および使用するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、トランスフェクトしたHEK293細胞におけるTRPM5膜電位色素蛍光反応の生成を示す。これは、 Ca^{++} 応答を生じてTRPM5を誘発するために蛍光強度プレートリーダー (FLIPR) およびカルバコールを利用する。

30

【図2】図2は、活性化化合物の検出のためのクローン化mTRPM5を使用した細胞ベースのアッセイを示す。図2は、TRPM5トランスフェクション細胞のみが膜電位応答を生じる一方で、全ての細胞 (偽細胞およびトランスフェクション細胞の両方) が Ca^{2+} シグナルを生じることを証明している。

【図3】図3は、3つの異なる濃度の実施例8の化合物によるTRPM5活性の選択的増強を示す。図3の左上のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイで測定した、1、3、10、30マイクロモル (μM) の実施例8の化合物のhTRPM5-HEK293細胞中のTRPM5活性に及ぼす影響を示す。図3の右上のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイで測定した、1、3、10、30 μM の実施例8の化合物のCHO細胞中のTRPM5活性に及ぼす影響を示す。図3の左下のグラフは、カルシウムカウンタ スクリーンアッセイを示す。このアッセイは、hTRPM5-HEK293細胞をカルシウム感受性色素で負荷し、ATPによって刺激して、実施例8の化合物がGPCR媒介性カルシウム活性化工程を遮断するかどうかをチェックする。図3の右下のグラフは、KClカウンタ スクリーンを示す。これは、1、3、10、30 μM の実施例8の化合物をhTRPM5-hTRPM5-HEK293細胞に添加し、ATPの代わりにKClによって刺激して、化合物が特異的なイオンチャネル増強物質であるかどうかを決定する。これらの実験では、TRPM5を、アゴニストとしてATPを使用してHEK細胞およびCHO細胞中に存在する別のGPCRによって刺激した。

40

50

【図 4】図 4 は、いくつかの異なる化合物を使用した A T P 濃度の関数としての T R P M 5 活性（膜電位応答）の増強を示す。化合物は、漸増 A T P アゴニストレベルに対するカルシウム色素応答にほとんど影響を及ぼさなかった。結果は、低濃度の G P C R アゴニスト A T P（代理味物質）での本発明の化合物による T R P M 5 活性の選択的増強を示す。図 4 の左のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイによって測定した場合の h T R P M 5 - H E K 2 9 3 細胞における膜電位についての A T P 濃度 - 効果関数に及ぼす 3 0 μ モルの実施例 1 ~ 3、5、1 0、および 1 8 の化合物の添加の影響を示す。右のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイによって測定した場合の h T R P M 5 - H E K 2 9 3 細胞における細胞内カルシウムについての A T P 濃度 - 効果関数に及ぼす 3 0 μ モルの本発明の化合物の添加の影響を示す。

10

【図 5】図 5 は、実施例 1 ~ 3、5、1 0、および 1 8 の化合物による T R P M 5 活性の選択的増強の結果を示す。結果は、最適以下の A T P アゴニスト濃度（0 . 1 μ M）で T R P M 5 活性が劇的に増加する（1 0 倍超）ことを示す。低 A T P 濃度（すなわち、0 . 1 μ M）では、いくつかの場合において、A T P シグナルのみの化合物の存在下でのシグナルに対する比は 1 0 倍を超える。

【図 6】図 6 は、流入電気生理学装置（flow - through electrophysiological apparatus）における T R P M 5 トランスフェクション H E K 3 9 3 細胞を 1 0 μ M の化合物（実施例 1 0）のボーラス（赤色バー）に曝露した場合の T R P M 5 電流の刺激を示す。図 6 の左のグラフは、カルシウムの非存在下での化合物による活性化を示さない。図 6 の中央のグラフは、カルシウム濃度 3 0 0 n M での化合物のボーラスにตอบสนองした巨大な 5 n A 超の電流（+ 8 0 m V）パルスを示す。化合物の曝露を停止した（すなわち、化合物を洗い流した）場合に電流が低下することに留意のこと。右端のグラフは、3 0 μ M カルシウムでの化合物による電流刺激を示す。3 0 μ M の化合物によって T R P M 5 電流がさらに刺激されるが、3 0 0 n n C a + + ほど劇的ではない。非トランスフェクション偽 H E K 細胞では有意な電流は認められなかったことに留意のこと（示さず）。

20

【図 7】図 7 は、h T R P M 5 - H E K 2 9 3 細胞における T R P M 5 タンパク質活性の増強についての用量 - 応答曲線を示す。グラフは、実施例 1、2、3、および 1 0 の化合物の影響を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 5】

本発明は、例えば、甘味の増強に有用な化合物および組成物を提供する。本発明の方法により、少ない量の公知の甘味剤（すなわち、甘味物質）を、公知の甘味物質を伝統的な量で単独で使用した場合と同一の甘味レベルを達成するために本明細書中に記載の式 I の化合物または任意の特定の低位基団または特定の化合物と組み合わせて使用することができる。簡潔な例として、一般的な炭酸飲料であるコーラは、2 0 ~ 3 0 g の糖（フルクトース）を含み、一食 8 オンスあたり約 1 0 0 カロリーであり得る。本発明により、実質的に糖分および高カロリーの成分が実質的に減少しているが、甘味が同レベルである類似のコーラ飲料を調製することができる。本明細書中で同定した（例えば、式 I の）化合物は、甘味を増強することによって糖含有量を減少させ、それにより、甘味の増強によって甘味物質（例えば、テーブルシュガー）レベルを減少させる。

40

【0 0 2 6】

本発明の他の態様を、本明細書中に詳述する。

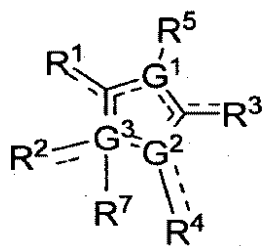
【0 0 2 7】

使用方法

本発明の第 1 の態様は、甘味を増強する方法であって、甘味物質および式 I

【0 0 2 8】

【化 1】



I

(式中、

G^1 、 G^2 、および G^3 は、N、S、および C から独立して選択され、

R^1 および R^2 は、独立して、存在しないか、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロ、任意に置換された C_{6-14} アリール、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリール、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールオキシ、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールチオ、 $Ar-Q$ 、任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)-O-R^a$ 、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールから選択されるか、 R^1 および R^2 は、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒にあって、それぞれが任意に置換された C_{6-14} アリールまたは 5 ~ 14 員の複素環を形成するか、 R^1 および / または R^2 への結合が二重結合である場合、 R^1 および R^2 は $=NH$ および $=O$ から独立して選択され、

R^3 は、H、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-14} アリール、任意に置換された 5 ~ 14 員の複素環から選択されるか、 R^3 は L^1-R^{31} 、 $(=Z^1-(CH_2)_n-Z^2-R^{31})$ であるか、

R^4 は、存在しないか、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、任意に置換された C_{6-14} アリール、および任意に置換された $(CH_2)_n C(=O)$ アリールからなる群から選択されるか、 R^4 への結合が二重結合である場合、 R^4 は $=O$ であり、

R^5 は、存在しないか、水素、 C_{1-6} アルキル、および任意に置換されたフェニルアミドから選択され、

R^7 は、存在しないか、H および C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{31} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、任意に置換されたフェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または C_{1-6} ジアルキルアミノであり、

Z^1 は、 $=N$ 、 $-NH$ 、O、および S から選択され、

Z^2 は、O、S、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $-C(=O)-O$ 、 $C(=S)-O$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、または $-C(=S)-NH$ であり、

L^1 は、1 ~ 30 個の炭素原子および / またはヘテロ原子を含むリンカーであり、

Q は、 CH_2 、O、NH、または S であり、

Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールであり、

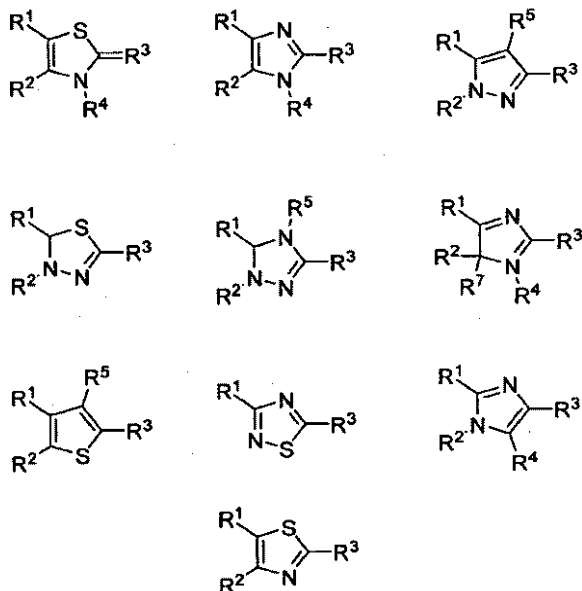
n は 0 ~ 10 である) の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む、方法に関する。

【0029】

本発明の方法で使用すべき式 I の範囲内の好ましい化合物群には、

【0030】

【化 2】



10

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は、上記定義のとおりである) が含まれる。

【0031】

上記の式 I の 5 員の環内の各結合は、単結合または二重結合であり得る。1 つの実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 から形成された環は、単結合のみを含む。別の実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 から形成された環は、1 つまたは 2 つの二重結合を含む。

20

【0032】

1 つの実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 の 1 つは炭素であり、他は、N または S から選択される。さらなる実施形態では、 G^3 は炭素であり、 G^1 および G^2 は N または S から選択される。さらなる実施形態では、 G^3 は炭素であり、 G^1 および G^2 の一方は N であり、他方は S である。さらなる実施形態では、 G^3 は炭素であり、 G^1 および G^2 の両方が N である。さらなる実施形態では、 G^2 は炭素であり、 G^1 および G^3 は N または S から選択される。

【0033】

別の実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 の 1 つは S であり、他は N である。別では、 G^1 、 G^2 、および G^3 は N である。別では、 G^1 は S であり、 G^2 および G^3 は炭素である。

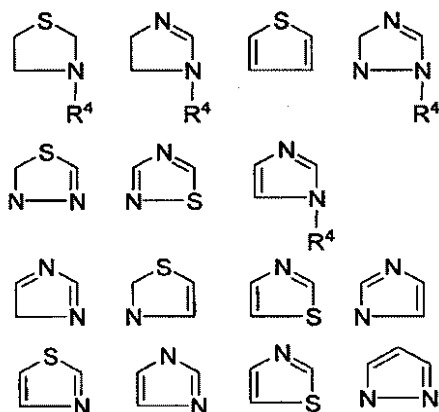
30

【0034】

別の実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 は、以下の群：

【0035】

【化 3】



40

の 1 つを形成するように選択される。

50

【0036】

1つの実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立して、任意に置換された C_{6-10} アリール（フェニルまたはナフチルなど）である。別の実施形態では、 R^1 および/または R^2 は、任意に置換された5～10員、好ましくは5～7員のヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールチオである。ヘテロアリールには、ピリジル、ピリミンジニル（pyrimidinyl）、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル、およびベンゾチアゾリル（それぞれ、任意に置換されている）が含まれるが、これらに限定されない。他の例では、ヘテロアリール基は、5～10員、好ましくは5～7員の窒素含有ヘテロアリールである。

10

【0037】

R^1 および R^2 の別の小集団には、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} ）アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ（ C_{1-4} ）アルキルアミノ、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、および C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基を有する置換されたアリール基またはヘテロアリール基が含まれる。

20

【0038】

別の実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立して、 C_{3-10} エステルまたは C_{1-6} アルキル- $C(=O)$ -Ar（式中、Arは任意に置換されたフェニルである）である。さらなる実施形態では、Arは、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基と任意に置換される。

【0039】

別の実施形態では、 R^1 および/または R^2 への結合は二重結合であり、 R^1 および R^2 は、 $=NH$ および $=O$ から独立して選択される。より具体的には、 R^1 または R^2 への環由来の両結合は、単結合または二重結合であり得る。 R^1 への結合が単結合である場合、 R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロ、任意に置換された C_{6-14} アリール、任意に置換された5～14員のヘテロアリールオキシ、任意に置換された5～14員のヘテロアリールチオ、任意に置換された $CH_3(CH_2)_n C(=O)-O-R$ 、および任意に置換された $CH_3(CH_2)_n C(=O)$ アリールから選択される。 R^1 への結合が二重結合である場合、 R^1 は、 NH または O のいずれかである。 R^2 を同様に定義する。

30

【0040】

別の実施形態では、 R^1 および R^2 は、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒にあって、任意に置換された C_{6-14} アリール（フェニルまたはナフチルなど）または任意に置換された5～14員の複素環（ピリジル、ピリミンジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル、ジアゾール、トリアゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアトリアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチオピラン、およびベンゾピランなどであるが、これらに限定されない）を形成する。他の例では、複素環基は、窒素含有および/または硫黄含有複素環である。

40

【0041】

R^1 および R^2 の別の小集団では、 R^1 および R^2 は、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルケニルオキシ、および任意に置換された C_{6-14} アリールからなる

50

群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する C_{6-14} アリールまたは 5 ~ 14 員の複素環を形成する。さらなる実施形態では、 G^3 および R^1 に結合される炭素原子と一緒にあって R^1 および R^2 から形成される環は、1 つまたは複数の C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、またはニトロ基を任意に含む C_{6-14} アリールと置換される。

【0042】

あるいは、 R^1 および R^2 は、独立して、 $Ar-Q$ (式中、 Q は、 CH_2 、 O 、 NH 、または S であり、 Ar は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールである) であり得る。好ましくは、 Ar は、任意に置換された C_{6-14} アリールまたは任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールである。適切な $Ar-Q$ 基には、任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールオキシおよび任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールチオが含まれる。

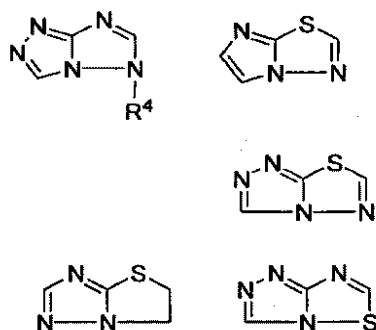
10

【0043】

別の実施形態では、 G^1 、 G^2 、および G^3 は、 R^1 、 R^2 と共に、

【0044】

【化 4】



20

から選択される複素環系を形成する。

【0045】

1 つの実施形態では、 R^3 は、任意に置換された C_{6-10} アリール (フェニルまたはナフチルなど) である。別の実施形態では、 R^3 は、任意に置換された 5 ~ 10 員、好ましくは 5 ~ 7 員の複素環 (ピロリジル、ピペリジル、ジアザシクロペンチル、トリアザシクロペンチル、アザシクロヘキシル、ジアザシクロヘキシル、トリアザシクロヘキシル、アザシクロヘプチル、ジアザシクロヘプチル、トリアザシクロヘプチル (triazacycloheptyl)、アザシクロペンテニル、ジアザシクロペンテニル、トリアザシクロペンテニル、アザシクロヘキセニル、ジアザシクロヘキセニル、トリアザシクロヘキセニル、アザシクロヘプテニル、ジアザシクロヘプテニル、およびトリアザシクロヘプテニルなどであるが、これらに限定されない) である。さらなる実施形態では、 R^3 は、ジアザシクロヘプチル (diazacyheptyl)、およびジアザシクロヘキセニルから選択される。さらなる実施形態では、 R^3 は、1, 4 - ジアザシクロヘプチルまたは 1, 5 - ジアザシクロヘクス - 2 - エン - 3 - イルのいずれかである。

30

40

【0046】

R^3 の別の小集団には、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{3-6} アルケニルオキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する置換アリール基が含まれる。さらなる実施形態では、 R^3 は、1 つまたは複数のニトロ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシと置換される。

【0047】

R^3 の別の小集団には、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ (すなわち、 $=O$)、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキル - Ar 、 Ar

50

、および $-C(=O)-NH-Ar$ (式中、 Ar は任意に置換されたフェニルである) からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基を有する置換複素環基が含まれる。さらなる実施形態では、 Ar は、ニトロ、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基と任意に置換される。

【0048】

別の実施形態では、 R^3 は、 L^1-R^{31} (式中、 L^1 は 1 ~ 30 個の炭素原子および / またはヘテロ原子を含むリンカーであり、 R^{31} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、任意に置換されたフェニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim 6$ ジアルキルアミノからなる群から選択される) である。

【0049】

リンカー L^1 は、種々の炭素および / またはヘテロ原子含有部分を含むことができる。リンカーのサイズは、1 個 (例えば、 CH_2 、 O 、 NH など) ~ 30 個の炭素原子および / またはヘテロ原子であり得る。炭素原子および / またはヘテロ原子の数は、勿論、水素原子を含まない。一定の例では、リンカーは、炭素原子および水素原子のみを含むアルキレンリンカーである。他の例では、リンカーは、炭素原子および水素原子を含み、1 つまたは複数のヘテロ原子 (窒素、酸素、および硫黄など) も含むヘテロアルキレンリンカーである。リンカーは、直鎖または分岐鎖であり得る。リンカーは、全リンカーまたはリンカー基の一部として 1 つまたは複数の環状基 (cyclic group) を含むことができる。環状基は、炭素環基または複素環基であり得る。リンカーは、任意に置換され得る。

【0050】

L^1 のリンカー基は、飽和または不飽和であり得る。一定のリンカー基は、1 つまたは複数の二重結合を含むことができる。好ましい実施形態では、リンカーは、少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み、2 ~ 15 個、好ましくは 2 ~ 10 個の炭素原子およびヘテロ原子を含む。 L^1 の他の適切なリンカー基には、 $=N-CH_2C(O)OCH_2-$ 、 $-SCH_2CH_2O-$ 、 $=NC(S)NHCH_2CH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、および $-NHC(O)CH_2-$ が含まれる。あるいは、 L^1 は $-Het-C(O)-NH-$ (式中、 Het は 5 ~ 7 員の窒素含有複素環である) であり得る。

【0051】

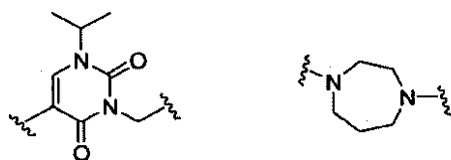
他の例では、リンカー基は、5 ~ 7 員の環状部分、好ましくは複素環部分を含む。リンカー基は、1 ~ 4 個、好ましくは 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むことができる。

【0052】

別の例では、 L^1 は、以下のリンカー基の 1 つである：

【0053】

【化 5】



【0054】

別の実施形態では、 L^1-R^{31} は、 $=Z^1-(CH_2)_n-Z^2-R^{31}$ (式中、

Z^1 は、 N 、 NH 、 O 、または S であり、

n は、0 ~ 4、好ましくは 1 または 2 であり、

Z^2 は、 O 、 S 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $-C(=O)-O$ 、 $C(=S)-O$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、または $-C(=S)-NH$ であり、

R^{31} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、任意に置換されたフェニル、および $-(CH_2)-NR'R''$ (式中、 R' および R'' は、 H および $C_1 \sim 6$ アルキ

10

20

30

40

50

ルから選択される)から選択される)である。

【0055】

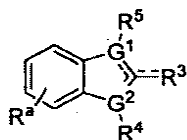
さらなる実施形態では、 R^{31} は、置換アリール(ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から独立して選択される1~3個の置換基を含む置換フェニルなど)である。

【0056】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0057】

【化6】



10

(式中、

R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 は、存在しないか、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ヒドロキシアリールであり、 R^5 は、存在しないか、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^a は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、 G^1 および G^2 は、独立して、C、N、またはSである)の化合物である。

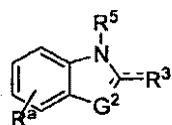
【0058】

本発明の方法で使用するための好ましい式Iの化合物は、式：

20

【0059】

【化7】



(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^5 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、 G は、NまたはSであり、 R^a は、Hまたは C_{1-6} アルキルを示す)の化合物である。

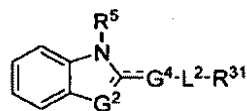
【0060】

本発明の方法で使用するための別の好ましい化合物は、式：

30

【0061】

【化8】



(式中、 G^2 は、NまたはSであり、 R^5 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、 G^4 は、N、S、またはOであり、 L^2 は、1~10個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含むリンカーであり、 R^{31} は、Hまたは任意に置換されたフェニルである)の化合物である。

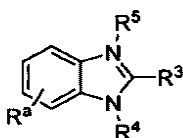
40

【0062】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0063】

【化9】



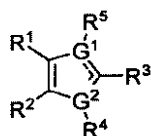
(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ヒドロキシアリールであり、 R^5 は存在せず、 R^a は、Hまたは C_{1-6} アルキルである)

50

【 0 0 6 4 】

【 0 0 6 5 】

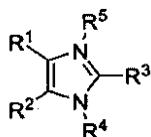
【化 1 0】



【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

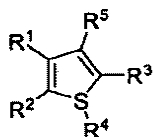
【化 1 1】



【 0 0 6 8 】

【 0 0 6 9 】

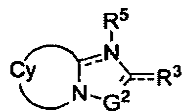
【化 1 2】



【 0 0 7 0 】

【 0 0 7 1 】

【化 1 3】



(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^2 は、C、N、またはSであり、Cyは、5～10個、好ましくは5～7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含む任意に置換された縮合環を示す)の化合物である。

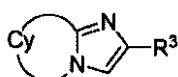
【0072】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

10

【0073】

【化 1 4】



(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、Cyは、5～10個、好ましくは5～7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含む任意に置換された縮合環を示す)の化合物である。あるいは、 R^3 は任意に置換されたアリール(フェニルなど)を示し、Cy基は、1つまたは複数の窒素原子および/または硫黄原子を含む。

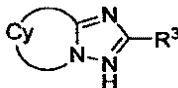
20

【0074】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0075】

【化 1 5】



(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、Cyは、5～10個、好ましくは5～7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含む任意に置換された縮合環を示す)の化合物である。

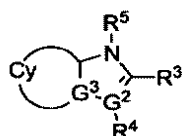
【0076】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

30

【0077】

【化 1 6】



(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^2 は、C、N、またはSであり、 G^3 はCまたはNであり、 R^4 はHであるか存在せず、Cyは、5～10個、好ましくは5～7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含む任意に置換された縮合環を示す)の化合物である。

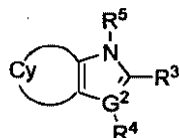
40

【0078】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0079】

【化 1 7】



50

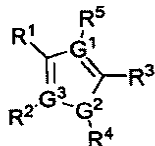
(式中、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 はHであるか存在せず、 R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 G^2 は、CまたはNであり、Cyは、5～10個、好ましくは5～7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含む任意に置換された縮合環を示す)の化合物である。

【0080】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0081】

【化18】



10

(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは任意に置換された $C_6 \sim 10$ アリールであり、 R^2 は、Hであるか存在せず、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 はHであるか存在せず、 R^5 は、Hであるか存在せず、 R^{31} は、好ましくは、2～20個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含むリンカーであり、 G^1 は、NまたはCであり、 G^2 は、NまたはSであり、 G^3 は、NまたはCである)の化合物である。

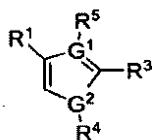
【0082】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

20

【0083】

【化19】



(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは任意に置換された $C_6 \sim 10$ アリールであり、 R^3 は $L^1 - R^{31}$ であり、 R^4 はHであるか存在せず、 R^5 は、Hであるか存在せず、 G^1 は、NまたはCであり、 G^2 は、NまたはSである)の化合物である。

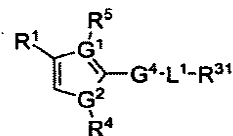
30

【0084】

本発明の方法で使用するための別の好ましい式Iの化合物は、式：

【0085】

【化20】



(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは任意に置換された $C_6 \sim 10$ アリールであり、 R^4 はHであるか存在せず、 R^5 は、Hであるか存在せず、 G は、NまたはCであり、 G^2 は、NまたはSであり、 G^4 は、NH、S、またはOであり、 L^1 は、1～10個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含むリンカーであり、 R^{31} は、H、 $NR^a R^b$ 、または任意に置換されたフェニル(式中、 R^a および R^b は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである)の化合物である。

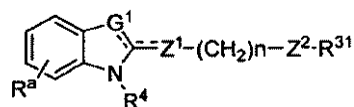
40

【0086】

第1のサブクラスでは、本発明は、式II：

【0087】

【化 2 1】



II

(式中、

R⁴ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、または C₁ ~ 6 ヒドロキシルアルキルであり、

R^{3 1} は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルケニル、または 1 つまたは複数の C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、およびヒドロキシルと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^a は、H または C₁ ~ 6 アルキル、好ましくは H であり、G¹ は、S または N であり、Z¹ は、S または N であり、

Z² は、-C(=O)-O-、-C(=S)-O-、-O-、-S-、-C(=O)-NH-、または -C(=S)-NH- であり、

n は、0 ~ 4、好ましくは 1 または 2 である) の化合物を使用する工程を含む、甘味を増強する方法に関する。

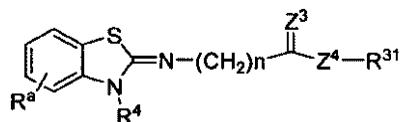
【0088】

第 1 のサブクラス内の 1 つの実施形態では、式 II の化合物は、式 III :

20

【0089】

【化 2 2】



III

(式中、R⁴ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、または C₁ ~ 6 ヒドロキシルアルキルであり、R^{3 1} は、H、C₁ ~ 6 アルキル、および C₁ ~ 6 アルケニルから選択され、R^a は、H または C₁ ~ 6 アルキル、好ましくは H であり、Z³ は、O または S であり、Z⁴ は、O、S、または NH であり、

n は、0 ~ 3 である) の化合物から選択される。

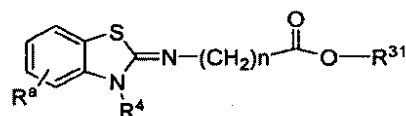
30

【0090】

第 1 のサブクラス内のさらなる実施形態では、式 III の化合物は、式 IV :

【0091】

【化 2 3】



IV

(式中、R⁴ は、H および C₁ ~ 6 アルキルから選択され、R^{3 1} は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、R^a は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

n は、0 ~ 3 である) の化合物から選択される。

40

【0092】

この実施形態のさらなる例では、R^{3 1} は、アルキル、好ましくはエチルである。別の例では、R⁴ は、アルキル、好ましくはメチルである。別では、n は 1 である。別では、R^a は水素である。

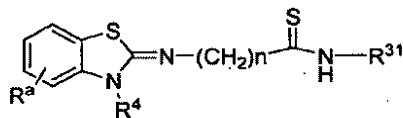
50

【 0 0 9 3 】

第 1 のサブクラス内のさらなる実施形態では、式 I I I の化合物は、式 V :

【 0 0 9 4 】

【 化 2 4 】



V

10

(式中、 R^2 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルケニルであり、

R^4 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

n は、0、1、2、または 3 である) の化合物から選択される。

【 0 0 9 5 】

この実施形態の 1 つの例では、 R^4 は、アルキル、好ましくはメチルである。別の例では、 R^a は水素である。別では、 n は 0 である。別では、 R^{31} は、アルケニル、好ましくは 2 - プロペニルである。

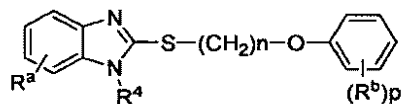
【 0 0 9 6 】

第 1 のサブクラス内のさらなる実施形態では、式 I I の化合物は、式 V I :

20

【 0 0 9 7 】

【 化 2 5 】



VI

(式中、 R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルから選択され、

R^a は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、またはヒドロキシであり、

n は、0 ~ 3 であり、

p は、0 ~ 5 である) の化合物から選択される。

30

【 0 0 9 8 】

第 1 のサブクラス内のこの実施形態の 1 つの例では、 R^a は水素である。別では、 R^4 は、ヒドロキシアルキル、好ましくは 2 - ヒドロキシエチルである。別では、 R^4 は水素である。別では、 n は、2 または 3 である。別の実施形態では、 R^b は、アルキルオキシ、好ましくはメトキシである。別では、 $(R^b)_p$ を含むフェニル環は、2, 6 - ジメトキシフェニルまたは 2 - メトキシフェニルである。

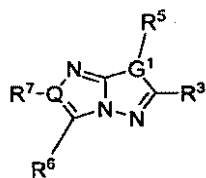
【 0 0 9 9 】

40

第 2 のサブクラスでは、本発明は、式 V I I I :

【 0 1 0 0 】

【化 2 6】



VIII

(式中、 G^1 は、NまたはSであり、

Q は、NまたはCであり、

R^3 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、およびニトロからなる群から選択される1つまたは複数と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^5 は、 G^1 がNである場合にHであり、そうでなければ存在せず、

R^6 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルから選択されるか、QがNである場合に R^7 は存在しない)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

10

20

【0101】

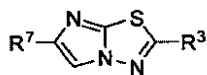
この第2のサブクラス内の1つの実施形態では、 R^3 は水素である。別の実施形態では、 R^3 は、1つまたは複数のハロゲンまたはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルである。別では、 R^7 は、水素またはトリルである。

【0102】

この第2のサブクラス内の別の実施形態では、式VIIIの化合物は、式IX:

【0103】

【化 2 7】



IX

30

(式中、 R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルから選択される)の化合物から選択される。

【0104】

この実施形態のさらなる例では、 R^3 は水素である。別では、 R^7 は、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであるか、 R^7 はトリル基である。

40

【0105】

この第2のサブクラス内のさらなる実施形態は、式IX(式中、 R^3 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはHであり、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルから選択されるか、好ましくは、 R^7 は任意に置換されたフェニルである)の化合物である。1つの実施形態では、 R^7 はトリル基である。

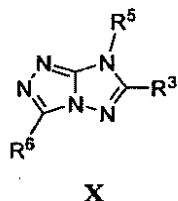
50

【 0 1 0 6 】

この第2のサブクラス内のさらなる実施形態では、式VIIの化合物は、式X：

【 0 1 0 7 】

【 化 2 8 】



10

(式中、 R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_6 \sim 10$ アリール、好ましくは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルから選択され、 R^5 はHであり、 R^6 は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される)の化合物から選択される。

【 0 1 0 8 】

この第2のサブクラス内のさらなる実施形態では、式VIIの化合物は、式X(式中、 R^3 は、 $C_6 \sim 10$ アリール、好ましくは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、またはニトロと任意に置換されたフェニルであり、 R^6 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである)の化合物から選択される。1つの実施形態では、 R^3 は、1つまたは複数のハロゲン基および/またはニトロ基と置換される。別の実施形態では、 R^3 は、3-ニトロ-4-クロロフェニルまたは $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは、エチルである。

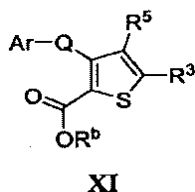
20

【 0 1 0 9 】

第3のサブクラスでは、本発明は、式XI：

【 0 1 1 0 】

【 化 2 9 】



30

(式中、 R^3 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは水素であり、

R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは水素であり、

Arは、5～10員のアリール基またはヘテロアリール基、好ましくは、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基と任意に置換された5員または6員の窒素含有ヘテロアリール基であり、

Qは、OまたはNHであり、

R^b は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

nは、0～3である)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

40

【 0 1 1 1 】

この第3のサブクラスの1つの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはメチルである。別の実施形態では、Qは酸素である。別では、Arは、5員または6員の窒素含有ヘテロアリール基、好ましくはピリジルである。別では、 R^2 はニトロである。別では、nは1である。

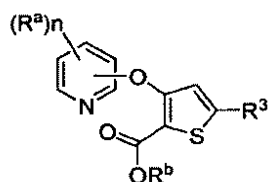
【 0 1 1 2 】

第3のサブクラス内の別の実施形態では、本発明は、式XII：

【 0 1 1 3 】

50

【化 3 0】



XII

(式中、 R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、
各 R^a は、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され、
 R^b は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、
 n は、0 ~ 3 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

10

【0114】

この実施形態の 1 つの例では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはメチルである。別では、 R^3 は水素である。別では、 n は 1 である。別では、 R^2 は、ニトロである。別では、ピリジン環は、2 位で酸素原子と結合する。

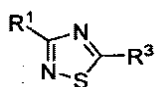
【0115】

第 4 のサブクラスでは、本発明は、式 XIII :

20

【0116】

【化 3 1】



XIII

(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^3 は、 $Het-C(O)-NH-R^{3'}$ であり、

Het は 5 ~ 7 員の窒素含有複素環であり、

$R^{3'}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロゲン、および NO_2 からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルである) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

30

【0117】

この第 4 のサブクラスの 1 つの実施形態では、 R^1 は非置換フェニルである。

【0118】

Het 基は、任意の 5 ~ 7 員の窒素含有複素環 (ヘテロアリール基が含まれる) であり得る。 Het 基は、一定の実施形態では、環内に 1 ~ 4 個、好ましくは 1 個または 2 個の窒素原子を含む。適切な Het 基には、ピペリジン、ピペリジン (piperizine)、ピロリジン、アゼピン、およびモルホリンが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。

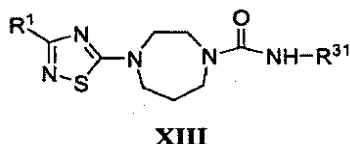
40

【0119】

一例として、第 4 のサブクラス内での使用に適切な化合物群は、式 XIII :

【0120】

【化 3 2】



(式中、R¹は、例えば、1つまたは複数のC₁～6アルキル、C₁～6アルキルオキシ、ハロゲン、および/またはNO₂と任意に置換されたフェニルであり、好ましくは、R¹はフェニルであり、R^{3 1}は、例えば、1つまたは複数のC₁～6アルキル、C₁～6アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、および/またはNO₂と任意に置換されたフェニルであり、好ましくは、R^{3 1}は非置換フェニルである)の化合物である。

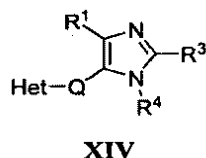
10

【0 1 2 1】

第5のサブクラスでは、式XIV:

【0 1 2 2】

【化 3 3】



20

(式中、R¹は、H、C₁～6アルキル、ハロゲン、またはNO₂であり、
R³およびR⁴は、独立して、HまたはC₁～6アルキルであり、
Qは、S、N、またはO、好ましくはSであり、

Hetは、5～6員のヘテロアリール、好ましくは、ニトロおよびハロゲンからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と任意に置換された窒素含有ヘテロアリールである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

【0 1 2 3】

適切なHet基には、ピリジニル、ピロリル、およびピリミンジル(pyrimidinyl)が含まれる。例えば、Hetはピリジル基であり得、特に、ピリジル基は、2位でQに結合する。1つの実施形態では、Het基は、ハロゲン、好ましくは塩素と置換される。1つの実施形態では、nは1である。別の実施形態では、Hetは、2位でQに結合した5-クロロピリジル基である。別の実施形態では、R¹は、ニトロである。別の実施形態では、R³は、アルキル、好ましくはメチルである。別の実施形態では、R⁴は、アルキル、好ましくはエチルである。

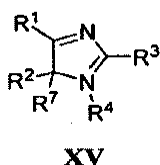
30

【0 1 2 4】

第6のサブクラスでは、本発明は、式XV:

【0 1 2 5】

【化 3 4】



40

(式中、R¹およびR³は、独立して、1つまたは複数のC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R⁴は、存在しないか、OまたはC₁～6アルキルであり、

R²およびR⁷は、独立して、C₁～6アルキルである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

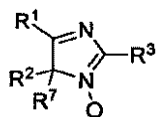
【0 1 2 6】

50

第6のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式XVI:

【0127】

【化35】



XVI

(式中、R¹およびR³は、独立して、1つまたは複数のC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、R²およびR⁷は、独立して、HまたはC₁~6アルキルである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

10

【0128】

第6のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式XVI(式中、R¹およびR³はフェニルであり、R²およびR⁷は、独立して、HまたはC₁~6アルキルである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

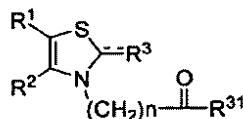
【0129】

第7のサブクラスでは、本発明は、式XVII:

【0130】

【化36】

20



XVII

(式中、R¹は、HまたはC₁~6アルキルであり、

R²はHであり、

R³は、C₁~6アルキル、H、オキソ、または=NHであり、

R³¹は、1つまたは複数のC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

30

nは、0~3である)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

【0131】

1つの実施形態では、R³¹は、ニトロ基と置換されたフェニルであり、好ましくは、R³¹は3-ニトロフェニルである。R³と環のとの間の結合は、破線で示されるように、単結合または二重結合のいずれかであり得る。一定の実施形態では、例えば、R³が=NHである場合、結合は二重結合でなければならない。他の例では、例えば、R³がHである場合、結合は単結合でなければならない。

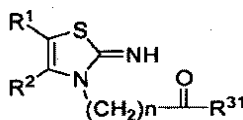
40

【0132】

第7のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式XVIII:

【0133】

【化37】



XVIII

(式中、R¹は、HまたはC₁~6アルキルであり、R²はHであり、R³¹は、1つま

50

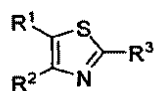
たは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、 n は、 $0 \sim 3$ である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。この実施例内の 1 つの例では、 R^1 は水素である。別では、 n は 1 である。別では、 R^{31} は、ニトロ基と置換されたフェニルであり、好ましくは、 R^{31} は 3 - ニトロフェニルである。

【0134】

第 8 のサブクラスでは、本発明は、式 X V I I I :

【0135】

【化 38】



XVIII

10

(式中、 R^1 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

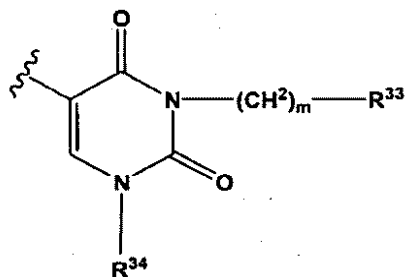
R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^3 は、 $NH - C(=O) - (CH_2)_n - R^a$ (式中、 n は $0 \sim 3$ であり、 R^a は、(a) $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルおよび (b) $NR^{31}R^{32}$ (式中、 R^{31} および R^{32} は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される) から選択され、 n は $0 \sim 3$ である) であるか、 R^3 は、

20

【0136】

【化 39】



30

(式中、

R^{33} は、1 つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、 R^{34} は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 m は、 $0 \sim 3$ である) である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

【0137】

40

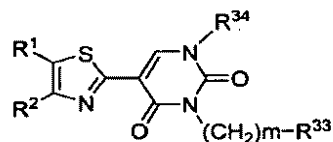
この第 8 のサブクラス内の 1 つの実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、好ましくは塩基と置換されたフェニルである。別の実施形態では、 R^2 は 4 - クロロフェニルである。別では、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはメチルである。

【0138】

第 8 のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式 X I X :

【0139】

【化 4 0】



XIX

(式中、 R^1 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^2 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{33} は、1 つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^{34} は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

m は、0 ~ 3 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

10

【0140】

この第 8 のサブクラス内の 1 つの実施形態では、 R^1 は水素である。別の実施形態では、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはメチルである。別では、 R^{34} は、イソプロピル基である。別では、 R^{33} は、フェニルである。

【0141】

第 8 のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式 XIX :

20

(式中、 R^1 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^2 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{33} は、1 つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^{34} は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

m は 1 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

【0142】

この実施例内の 1 つの例では、 R^1 は水素である。別の例では、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはメチルである。一方では、 R^{34} は、イソプロピル基である。別では、 R^{33} は、フェニルである。

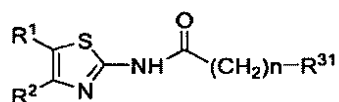
30

【0143】

第 8 のサブクラス内のさらなる実施例では、本発明は、式 XX :

【0144】

【化 4 1】



XX

40

(式中、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、

R^{31} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであるか、 $NR^{5a}R^{6a}$ であり、ここで、 R^{5a} および R^{6a} は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、

50

n は、0 ~ 3 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

【0145】

第8のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式XX(式中、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^2 は、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、 R^{31} は $NR^{5a}R^{6a}$ であり、n は、0 ~ 3 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。さらなる実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、好ましくは塩素と置換される。別の実施形態では、 R^2 は、3-クロロフェニルである。別の実施形態では、 R^1 は水素である。別の実施形態では、 R^{5a} および R^{6a} は、共にアルキル基、好ましくはメチルである。

10

【0146】

第8のサブクラス内のさらなる実施形態では、本発明は、式XX(式中、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、n は、0 ~ 3 であり、 R^{31} は、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、n は、0 ~ 3 である) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。1つの実施形態では、 R^2 は任意に置換されたフェニルであり、好ましくは、 R^2 は、1つまたは複数のアルキル基と置換される。さらなる実施形態では、 R^2 は、エチル置換フェニル、好ましくは、3-エチルフェニルである。1つの実施形態では、 R^{31} は、1つまたは複数のメチル基に置換され、好ましくは、 R^{31} は3, 5-ジメチルオキシフェニルである。1つの実施形態では、n は0 である。

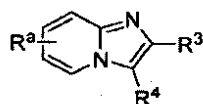
20

【0147】

第9のサブクラスでは、本発明は、式XXI:

【0148】

【化42】



XXI

30

(式中、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルであり、 R^4 はHであり、 R^a は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。この第9のサブクラスの1つの実施形態では、本発明は、式XXI(式中、 R^a は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、または NO_2 を含む二置換フェニルであるか、好ましくは、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ置換基およびハロゲン置換基を含む二置換フェニルである) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

40

【0149】

第9のサブクラスのさらなる実施形態では、本発明は、式XXI(式中、 R^a は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^3 は、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、またはニトロと任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルである) の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。1つの実施形態では、 R^3 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ基と置換されたフェニルであり、好ましくは、 R^3 は、2-メトキシ-3-クロロフェニルである。

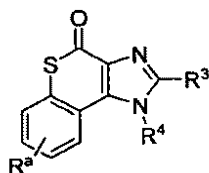
【0150】

第10のサブクラスでは、本発明は、式XXII:

50

【 0 1 5 1 】

【 化 4 3 】



XXII

(式中、 R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と任意に置換されることが好ましい任意に置換されたフェニルである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。第10のサブクラスの1つの実施形態では、本発明は、式XXII (式中、 R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^4 はフェニルであり、 R^a は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルである)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

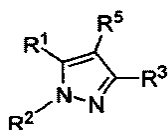
10

【 0 1 5 2 】

第11のサブクラスでは、本発明は、式XXIII:

【 0 1 5 3 】

【 化 4 4 】



XXIII

20

(式中、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^3 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、好ましくは、トリフルオロメチルまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、好ましくは、トリフルオロメチル、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と任意に置換されたフェニルアミド(すなわち、 $C(O)NH-Ph$)である)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

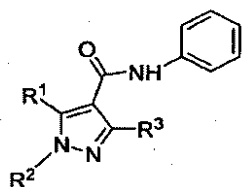
30

【 0 1 5 4 】

この第11のサブクラス内の1つの実施形態では、本発明は、以下の式:

【 0 1 5 5 】

【 化 4 5 】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は上記定義のとおりである)の化合物の使用を含む。この第11のサブクラスの別の実施形態では、本発明は、式XXIV (式中、 R^1 はハロゲンであり、 R^2 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、好ましくは CF_3 であり、フェニルアミド基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1つまたは2つの基と置換される)の化合物を使用する工程を含む甘味を増強する方法に関する。

50

【 0 1 5 6 】

この第 1 1 のサブクラスの一定の実施形態では、 R^1 はハロゲンであり、 R^3 は CF_3 である。

【 0 1 5 7 】

本発明の方法での使用に適切な化合物の例には、以下が含まれる：エチル 2 - (3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - イリデンアミノ) アセタート；

2 - (2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール；

メチル 3 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) チオフェン - 2 - カルボキシラート；

6 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 3 - エチル - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール；

6 - p - トリルイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール；

N - フェニル - 4 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド；

2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノール；

1 - エチル - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルチオ) イミダゾール；

2 , 4 - ジフェニル - 5 , 5 - ジメチルイミダゾール - 1 - オキシド；

1 - アリル - 3 - (3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 - (3 H) - イリデン) チオ尿素；

2 - (2 - イミノチアゾール - 3 (2 H) - イル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) エタノン；

3 - ベンジル - 1 - イソプロピル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン；

2 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン；

N - (4 - (4 - エチルフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメトキシベンズアミド；

1 - フェニルチオクロメノ [4 , 3 - d] イミダゾール - 4 (1 H) - オン；

N - (4 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド；

5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド；およびその生理学的に許容可能な塩。

【 0 1 5 8 】

本発明の方法での使用に適切な化合物の例には、以下が含まれる：N - (4 - ((2 , 6 - ジメトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) スルホニル) フェニル) - 4 - ニトロベンズアミド；

4 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オン；

5 - (ペルフルオロフェノキシ) イソフタル酸；

2 - (ジベンジルアミノ) 酢酸；

エチル 2 - シアノ - 2 - (フェニルジアゼニル) アセタート；およびその生理学的に許容可能な塩。

【 0 1 5 9 】

本発明の方法はまた、式 I の化合物の生理学的に許容可能な塩の使用を含む。用語「生理学的に許容可能な塩」は、式 I の化合物の酸付加塩および/または塩基付加塩をいう。酸付加塩を、式 I の化合物への適切な酸の付加によって形成することができる。塩基付加塩を、式 I の化合物への適切な塩基の付加によって形成することができる。酸および塩基

10

20

30

40

50

は、式 I の化合物を実質的に分解しないか、腐敗 (d e c o m p o s e) しないか、破壊しない。適切な生理学的に許容可能な塩の例には、塩酸塩、臭化水素塩、酢酸塩、フマル酸塩 (f u r m a t e)、マレイン酸塩、シュウ酸塩、およびコハク酸塩が含まれる。他の適切な塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、炭酸塩、およびトロメタミン塩が含まれる。

【 0 1 6 0 】

混合物中または純粋もしくは実質的に純粋な形態中のいずれかでの本発明の化合物の全ての立体異性体が意図される。本発明の化合物は、任意の炭素原子に不斉中心を有することができる (任意の 1 つまたは複数の R 置換基が含まれる)。その結果、式 I の化合物は、鏡像異性体形態、ジアステレオマー形態、またはその混合物で存在することができる。調製プロセスは、出発物質として、ラセミ体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを使用することができる。ジアステレオマーまたは鏡像異性体の生成物が調製される場合、これらを、従来の方法 (例えば、クロマトグラフィまたは分別晶出) によって分離することができる。

10

【 0 1 6 1 】

本発明の化合物は、窒素原子または硫黄原子の中心に不斉中心を有することができる。その結果、これらの異性体またはその混合物は、本発明の一部である。

【 0 1 6 2 】

本発明の化合物はまた、アトロプ異性 (a t r o p o i s o m e r i s m) などの他のキラリティーの例も示すことができる。したがって、これらの異性体またはその混合物は、本発明の一部である。本発明は、式 I の化合物の互変異性体の使用を含むことがさらに理解される。互変異性体は当該分野で周知であり、ケト - エノール互変異性体が含まれる。

20

【 0 1 6 3 】

本発明の化合物はまた、種々の量の炭素、水素、窒素、酸素、硫黄、ハロゲンなどの同位体 (^{13}C 、 ^{14}C 、重水素、三重水素、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{128}I など) を含むことができる。いくつかの同位体の含有量は天然に存在する含有量であるが、本発明の化合物は、1 つまたは複数のこれらを富化または枯渇させることができる。したがって、これらの同位体またはその混合物は、本発明の一部である。

【 0 1 6 4 】

式 I の化合物を、溶媒和 (水和が含まれる) することもできる。水和は化合物または化合物を含む組成物の製造中に起こり得るか、水和は化合物の吸湿性によって経時的に生じ得る。

30

【 0 1 6 5 】

式 I の範囲内の一定の化合物は、「プロドラッグ」と呼ばれる誘導体であり得る。表現「プロドラッグ」は、公知の直接作用因子の誘導体を意味し、この誘導体は、作用因子に類似するか、より高いか、より低くあり得る治療的価値を有する。一般に、プロドラッグを、被験体、細胞、または試験液に送達した場合に酵素的または化学的なプロセスによって活性成分に変換される。一定の例では、プロドラッグは、代謝的に切断可能な基を有する本発明の化合物の誘導体であり、加溶媒分解または生理学的条件下で本発明の化合物が *in vivo* で薬学的に活性になる。例えば、本発明の化合物のエステル誘導体は、しばしば *in vivo* で活性であるが、*in vitro* で活性ではない。本発明の化合物の他の誘導体は、その酸および酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸誘導体形態は、しばしば、哺乳動物において溶解性、組織適合性、または徐放の利点を示す (B u n d g a r d、H.、D e s i g n o f P r o d r u g s、p p. 7 - 9、21 - 24、E l s e v i e r、A m s t e r d a m 1985 を参照のこと)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体 (例えば、親酸の適切なアルコールとの反応によって調製されたエステルまたは親化合物のアミンとの反応によって調製されたアミドなど) が含まれる。本発明の化合物上に懸垂した酸性基から誘導される簡潔な脂肪族エステルまたは芳香族エステルは、好ましいプロドラッグである。

40

50

【 0 1 6 6 】

任意の構成要素または式 I において 1 回を超えて任意に変化する場合、各発生に関するその定義は、他で示さない限り、他の全ての発生における定義と無関係である。また、構成要素および / または変化の組み合わせは、かかる組み合わせによって安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

【 0 1 6 7 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルキル」は、鎖長が制限されない限り、10 個の炭素までの直鎖および分岐鎖のラジカル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、ペンチル、1 - メチルブチル、イソブチル、ペンチル、 t - アミル ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{C}-$)、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはデシルなど）。

10

【 0 1 6 8 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルケニル」は、鎖長が制限されない限り、2 ~ 10 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のラジカル（エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、ペンテニル、1 - ヘキセニル、および 2 - ヘキセニルが含まれるが、これらに限定されない）をいう。

【 0 1 6 9 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルキレン」は、他で示さない限り、1 ~ 15 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する非分岐飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびブチレンなどの基によって例示される。

20

【 0 1 7 0 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルケニレン」は、他で示さない限り、2 ~ 15 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 6 個のビニル不飽和部位を有する非分岐不飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、エテニレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$) およびプロペニレン ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$) などの基によって例示される。

30

【 0 1 7 1 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルコキシ」は、酸素原子に連結した任意の上記アルキル基をいう。典型的な例は、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、*sec* - ブチルオキシ、および *t* - ブチルオキシである。

【 0 1 7 2 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アルケニルオキシ」は、酸素原子に連結した任意の上記アルケニル基をいう。典型的な例には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、およびヘキセニルオキシが含まれる。

40

【 0 1 7 3 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「アリール」は、環部分中に 6 ~ 14 個の炭素、好ましくは環部分中に 6 ~ 10 個の炭素を含む単環式または二環式の芳香族基をいう。典型的な例には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、またはフルオレニルが含まれる。

【 0 1 7 4 】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、5 ~ 14 個の環原子、環状配置を共有する 6、10、または 14 個の電子、および炭素原子、1、2、3、または 4 個の酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を有する基をいう。ヘテロアリール基の例は以下である：チエニル、ベンゾ [*b*] チエニル、ナフト [

50

2, 3 - b]チエニル、チアントレニル(thianthrenyl)、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、クロメニル(chromenyl)、キサンテニル、フェノキサチニル(phenoxathinyl)、2H-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4H-カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル(carbolinyl)、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル(perimidinyl)、フェナントロリニル(phenanthrolinyl)、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソオキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、およびテトラゾリル基。さらなるヘテロアリールは、A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, Vol. 1 - 8, Pergamon Press, NY (1984)に記載されている。

10

【0175】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素をいう。

20

【0176】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「モノアルキルアミン」または「モノアルキルアミノ」は、1つの水素が上記定義のアルキル基と置換されたNH₂基をいう。

【0177】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「ジアルキルアミン」または「ジアルキルアミノ」は、両方の水素が上記定義のアルキル基と置換されたNH₂基をいう。

【0178】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「ヒドロキシアルキル」は、1つまたは複数のその水素が1つまたは複数のヒドロキシル部分と置換された任意の上記アルキル基をいう。

30

【0179】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「ハロアルキル」は、1つまたは複数の水素が1つまたは複数のハロ部分と置換された任意の上記アルキル基をいう。典型的な例には、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロエチル、およびトリフルオロエチルが含まれる。

【0180】

本明細書中で単独または別の基の一部として使用される場合、用語「カルボキシアルキル」は、1つまたは複数のその水素が1つまたは複数のカルボン酸部分と置換された任意の上記アルキル基をいう。

40

【0181】

用語「ヘテロ原子」を、本明細書中で、酸素原子(「O」)、硫黄原子(「S」)、または窒素原子(「N」)を意味するために使用する。ヘテロ原子が窒素である場合、ヘテロ原子はNR^aR^b部分を形成することができ、ここで、R^aおよびR^bは、相互に独立して水素またはアルキルに由来するか、これらが共に窒素と結合して飽和または不飽和の5、6、または7員環を形成する。

【0182】

用語「オキシ」は、酸素(O)原子を意味する。

【0183】

用語「チオ」は、硫黄(S)原子を意味する。

50

【 0 1 8 4 】

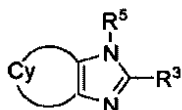
本明細書中で使用される場合、他で示さない限り、Cyは、Cyが一部となる化学構造中の別の環に融合したシクロ基(cyclo group)を示す。適切なシクロ基には、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが含まれる。シクロ基は、単環基または多環基(二環基など)であり得る。したがって、Cy基が二環系である場合、分子全体は、式Iに示す三環系(コア環が含まれる)を含むであろう。シクロ基は、その環の一部として環系の共有環原子以外に5~10個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含むことができる。適切なシクロ基には、本明細書中に記載の任意のアリール環およびヘテロアリール環が含まれる。

【 0 1 8 5 】

例えば、以下の構造：

【 0 1 8 6 】

【 化 4 6 】



では、Cyは5員の窒素含有複素環に融合したシクロ基を示す。したがって、上記構造は、他の可能性のうち、ベンズイミダゾール化合物を対象とする。さらに、一例として、上記構造中に5~10個、好ましくは5~7個の炭素原子および/またはヘテロ原子を含むCyは、Cy基が5~10個、好ましくは5~7個の炭素原子および/またはヘテロ原子(シクロ環とイミダゾール環との間で共有される2個の炭素原子が含まれる)を含むことを示すであろう。

【 0 1 8 7 】

一般的且つ他で示さない限り、本明細書中で使用される句「任意に置換された」は、以下からなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と任意に置換された基をいう：ハロゲン、ニトロ、シアノ、 OR_{22} 、1つまたは複数の存在する R_{23} と置換することができるアルキル、1つまたは複数の存在する R_{23} と置換することができるアルケニル、1つまたは複数の存在する R_{23} と置換することができるシクロアルキル、1つまたは複数の存在する R_{23} と置換することができるアリール、1つまたは複数の存在する R_{23} と置換することができるヘテロシクロ、 SR_{22} 、 SO_2R_{22} 、 $COOR_{22}$ 、 $C(O)R_{22}$ 、 $CONR_{24}R_{25}$ 、 $SO_2NR_{24}R_{25}$ 、 $SO_2N(H)C(O)R_{22}$ 、 $SO_2N(H)CO_2R_{22}$ (式中、 R_{22} はHではない)、 $NR_{24}R_{25}$ 、 $N(R_{24})SO_2R_{25}$ 、 $N(R_{24})C(O)mR_{25}$ (式中、mは1または2である)、 $N(R_{24})C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $N(R_{24})SO_2NR_{25}R_{26}$ 、 $OC(O)R_{22}$ 、 $OC(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $C(O)N(H)SO_2NR_{25}R_{26}$ 、 $C(O)N(H)SO_2R_{25}$ 、オキソ(またはケト、すなわち、 $=O$)、チオキソ(すなわち、 $=S$)、イミノ(すなわち、 $=NR_{27}$)、 $NR_{27}-C(=NR_{28})R_{29}$ 、 $NR_{27}-C(=NR_{28})NR_{29}R_{30}$ 、 $C(=NR_{27})NR_{28}R_{29}$ 、 O 、 $C(=NR_{27})NR_{28}R_{29}$ 、 $OC(=NR_{27})R_{28}$ 、 $C(=NR_{27})R_{28}$ 、および $C(=NR_{27})OR_{22}$ (式中、 R_{22} は、H、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、または $C_1\sim C_9$ ヘテロシクロ(それぞれ、1~3個の独立して存在する R_{23} と置換することができる)から選択されるか、 R_{24} 、 R_{25} 、および R_{26} は、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、または $C_1\sim C_9$ ヘテロシクロ(それぞれ、1~3個の独立して存在する R_{23} と置換することができる)から選択されるか、 R_{24} および R_{25} 、 R_{24} および R_{26} 、または R_{25} および R_{26} をアルキレン鎖またはアルケニレン鎖と連結して、5~8員のヘテロシクロ環(置換基が1つまたは複数の存在する R_{23} であり得

10

20

30

40

50

るヘテロシクロと定義される)を形成し、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、および R_{30} は、H、ニトロ、シアノ、OH、O($C_1 \sim C_6$ アルキル)、C(O) R_{22} 、C(O)NR $_{24}$ 、 R_{25} 、CO $_{2R_{22}}$ (但し、 R_{22} はHではない)、SO $_{2R_{22}}$ 、SO $_{2NR_{24}}$ 、 R_{25} 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、および $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクロからなる群から独立して選択されるか、 R_{27} および R_{28} 、 R_{27} および R_{29} 、 R_{27} および R_{30} 、 R_{28} および R_{29} 、 R_{28} および R_{30} 、または R_{29} および R_{30} はアルキレン鎖またはアルケニレン鎖と連結して、1つまたは複数の存在する R_{23} と任意に置換することができる5~8員環を形成し、各存在する R_{23} は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、OR $_{31}$ 、アルキル(ハロゲンと任意に置換される)、シクロアルキル(ハロゲンと任意に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、メトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、カルボメトキシ、CONH $_2$ 、またはCHOと任意に置換される)、ヘテロシクロ(ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、メトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、カルボメトキシ、CONH $_2$ 、またはCHOと任意に置換される)、SR $_{31}$ 、CO $_{2R_{31}}$ 、C(O)R $_{31}$ 、CONR $_{32R_{33}}$ 、SO $_{2NR_{32R_{33}}}$ 、NR $_{32R_{33}}$ 、N(R $_{32}$)SO $_{2R_{33}}$ 、N(R $_{32}$)C(O)mR $_{33}$ (mは1または2である)、N(R $_{32}$)C(O)NR $_{33R_{34}}$ 、N(R $_{32}$)SO $_{2NR_{33R_{34}}}$ 、OC(O)R $_{31}$ 、OC(O)OR $_{31}$ 、SO $_{2R_{31}}$ 、SO $_{2N(H)C(O)R_{31}}$ 、SO $_{2N(H)CO_{2R_{31}}}$ (式中、 R_{31} はHではない)、C(O)N(H)SO $_{2NR_{32R_{33}}}$ 、C(O)N(H)SO $_{2R_{31}}$ 、OC(O)NR $_{32R_{33}}$ 、NR $_{35} - C(=NR_{36})R_{37}$ 、NR $_{35} - C(=NR_{36})OR_{31}$ 、NR $_{35} - C(=NR_{36})NR_{37R_{38}}$ 、C(=NR $_{35})NR_{36R_{37}}$ 、OC(=NR $_{35})R_{36}$ 、OC(=NR $_{35})NR_{36R_{37}}$ 、およびC(=NR $_{35})OR_{31}$ からなる群から独立して選択され、 R_{31} は、非置換アルキル、アルケニル、非置換アルキニル、非置換シクロアルキル、非置換アリール、および非置換ヘテロシクロから選択され、ここで、各存在する R_{32} 、 R_{33} 、および R_{34} は、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニル、非置換シクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロシクロからなる群から独立して選択されるか、 R_{32} および R_{33} 、 R_{32} および R_{34} 、または R_{33} および R_{34} を非置換アルキレン鎖または非置換アルケニレン鎖と連結して、5~8員の非置換ヘテロシクロ環を形成し、ここで、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、および R_{38} は、ニトロ、シアノ、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニル、非置換シクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロシクロからなる群から独立して選択されるか、 R_{35} および R_{36} 、 R_{35} および R_{37} 、 R_{35} および R_{38} 、 R_{36} および R_{37} 、 R_{36} および R_{38} 、または R_{37} および R_{38} を非置換アルキレン鎖または非置換アルケニレン鎖と連結して、5~8員の非置換ヘテロシクロ環を形成する)。

10

20

30

40

50

【0188】

上記定義のアルキル基が2つの異なる炭素原子で他の基への結合のために単結合を有する場合、これらは「アルキレン」基と呼ばれ、「アルキル」について上記で定義のように任意に置換することができる。上記定義のアルケニル基および上記定義のアルキニル基がそれぞれ2つの異なる炭素原子での結合のための単結合を有する場合、これらはそれぞれ「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と呼ばれ、「アルケニル」および「アルキニル」について上記定義のように任意に置換することができる。

【0189】

本発明の下位集団では、句「任意に置換された」は、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロヘテロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員のヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ アルケニルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキレンジオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール($C_2 \sim 6$)アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリー

ル (C₁ ~ 6) アルコキシ、C₁ ~ 6 アミノアルキル、C₁ ~ 6 アミノアルコキシ、C₁ ~ 6 ヒドロキシアアルキル、C₂ ~ 6 ヒドロキシアアルコキシ、モノ (C₁ ~ 4) アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ 4) アルキルアミノ、C₂ ~ 6 アルキルカルボニルアミノ、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニルアミノ、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C₁ ~ 6) アルコキシ (C₂ ~ 6) アルコキシ、モノ (C₁ ~ 4) アルキルアミノ (C₂ ~ 6) アルコキシ、ジ (C₁ ~ 4) アルキルアミノ (C₂ ~ 6) アルコキシ、C₂ ~ 10 モノ (カルボキシアアルキル) アミノ、ビス (C₂ ~ 10 カルボキシアアルキル) アミノ、アミノカルボニル、C₆ ~ 14 アリール (C₁ ~ 6) アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルキニルカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、C₂ ~ 6 アルキニルスルホニル、C₆ ~ 10 アリールスルホニル、C₆ ~ 10 アリール (C₁ ~ 6) アルキルスルホニル、C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 6 アルキルスルホンアミド、C₆ ~ 10 アリールスルホンアミド、C₆ ~ 10 アリール (C₁ ~ 6) アルキルスルホンアミド、C₁ ~ 6 アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、C₂ ~ 6 カルボキシアアルコキシ、C₂ ~ 6 カルボキシアアルキル、およびカルボキシ (C₁ ~ 6) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基と任意に置換された基をいう。

【0190】

「味物質」は、味覚の励起 (gustatory excitation) (すなわち、味覚の刺激) を誘発することができる任意の物質である。被験体が味物質を摂取する場合、この味物質は適切な濃度で味覚受容体細胞と遭遇し、一次知覚ニューロンを有するシナプスを介して活動電位が生じ、受容体によって記録されたシグナルが求心性神経を介して脳の感覚皮質の適切な領域に伝達され、それにより、被験体によって特定の味が認識される。甘味物質の例には、糖、(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン (malodextrin)、蜂蜜、糖アルコール (ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール (malitol)、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテーム、アセスルファム K、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、および N U T R A S W E E T (登録商標) が含まれるが、これらに限定されない。

【0191】

本明細書中で使用される場合、句「甘味物質」は、「1 つまたは複数の甘味物質」を意味する。したがって、本発明の方法は、1 つの甘味物質または複数の甘味物質を投与する工程を含むことができ、本発明の組成物は、1 つの甘味物質または複数の甘味物質を含むことができる。例えば、本発明の食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップの両方、甘味物質としてスクロースおよびアスパルテームの両方、または甘味物質としてサッカリンおよびスクラロースの両方を含むことができる。いくつかの場合、甘味物質は、本発明の使用によって甘味が増強されるか強化される場合、最適以下の量で存在することができる。

【0192】

上記で使用した全ての用語について詳細な定義を提供してはいないが、各用語は、当業者に理解されている。

【0193】

上記で説明されるように、本発明は、例えば、甘味の増強に有用な方法、化合物、および組成物を提供する。本発明の方法により、少ない量の公知の甘味剤 (すなわち、甘味物質) を、公知の甘味物質を伝統的な量で単独で使用した場合と同一の甘味レベルを達成するために本明細書中に記載の式 I の化合物または任意の特定の低位集団または特定の化合物と組み合わせて使用することができる。簡潔な例として、一般的な炭酸飲料であるコー

ラ飲料は、一食 8 オンスあたり約 20 ~ 30 g の糖（フルクトース）を含み、約 100 カロリーであり得る。本発明により、糖分および高カロリーの成分が実質的に減少しているが、甘味が同レベルである類似のコーラ飲料を調製することができる。本明細書中で同定した（例えば、式 I の）化合物は、甘味を増強することによって糖含有量を減少させ、それにより、甘味の増強によって甘味物質（例えば、テーブルシュガー）レベルを減少させる。

【0194】

上記のように、上記化合物を使用して、甘味を増強することができる。かかる増強は、*in vitro* または *in vivo* であり得る。甘味を増強するための上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の使用量は、*in vitro* と比較して、*in vivo* で使用した場合、必ずしも同一でなくてよい。特定の化合物の薬物動態学および薬力学などの要因は、*in vivo* で味調整タンパク質（*taste modulating protein*）を増強する場合により多いか少ない量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用することが必要であり得る。したがって、本発明の 1 つの態様は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の使用による甘味を増強する方法である。

10

【0195】

本発明の化合物を使用して、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む食品を被験体に投与する工程を含む、甘味を示す食品の甘味を増強することができる。さらに、好ましい実施形態では、食品は、甘味を増強するのに十分な量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む。

20

【0196】

本発明の化合物を使用して、任意の食品中の望ましい甘味特性を増強することができる。本明細書中で使用される場合、句「食品」には、果物、野菜、ジュース、肉製品（ハム、ベーコン、およびソーセージなど）、卵製品、果物濃縮物、ゼラチンおよびゼラチン様製品（ジャム、ゼリー、貯蔵食糧（*preserves*）など）；乳製品（アイスクリーム、サワークリーム、およびシャーベットなど）、アイシング、シロップ（糖蜜が含まれる）、トウモロコシ、コムギ、ライ麦、ダイズ、カラスムギ、コメ、およびオオムギの製品、堅果の仁および堅果製品、ケーキ、クッキー、菓子（キャンディー、ガム、フルーツフレーバーのドロップ、およびチョコレートなど）、チューイングガム、ミント、クリーム、アイシング、アイスクリーム、パイ、およびパン、飲料（コーヒー、茶、炭酸飲料（*Coke*（登録商標）および *PEPSI*（登録商標）など）、非炭酸飲料、ジュース、および他のフルーツドリンク、スポーツドリンク（*Gatorade*（登録商標）など）、コーヒー、茶、アイ스티ー、コカ（*coca*）、アルコール飲料（ビール、ワイン、およびリキュールなど）、および *Kool-Aid*（登録商標）が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用して甘味を増強する食品は、公知の甘味物質レベルが減少するであろう。例えば、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の添加によって公知の炭酸飲料と同一の甘味を有するが、糖含有量がより低い改良された炭酸飲料を生産することができる。いくつかの場合、甘味物質は、本発明の使用によって甘味が増強されるか強化される場合、最適以下の量で存在することができる。

30

40

【0197】

食品には、薬味（ハーブ、香辛料、およびシーズニングなど）、調味料（グルタミン酸ナトリウムなど）も含まれる。食品には、調理済みの加工製品（栄養甘味料（*dietetic sweetener*）、液体甘味料、水で再構成した場合に非炭酸飲料が得られる顆粒状フレーバーミックス、インスタントプリンミックス、インスタントのコーヒーおよび茶、コーヒー用クリーム、麦芽乳ミックス、ペットフード、家畜用飼料、タバコ、

50

ならびにベーキング用材料（パン、クッキー、ケーキ、パンケーキ、およびドーナッツなどの調理のための粉末ベーキングミックスなど）など）も含まれる。食品には、糖尿病およびスクロースを含む製品を消費できない他の疾患のためにデザインされた無糖の食品または飲料ならびにスクロースをほとんど含まないか全く含まない減量食または低カロリーの食品および飲料も含まれる。特に好ましい食品は、1つまたは複数の本増強剤を含む炭酸飲料である。本発明によって想定される食品の他の例を、以下および明細書全体に記載する。

【0198】

1つの実施形態では、本発明は、甘味物質および1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む食品を被験体に投与する工程を含む、食品の甘味を増強する方法に関する。さらに、好ましい実施形態では、食品は、甘味を増強するのに十分な量の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む。その甘味を増強するために1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を添加することができる特定の甘味物質には、糖、（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、およびN U T R A S W E E T（登録商標）が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。甘味を増強することが望まれる特定の食品には、ケーキ、クッキー、菓子（キャンディー、ガム、およびチョコレートなど）、クリーム、アイシング、アイスクリーム、パイ、およびパンが含まれるが、これらに限定されない。飲料である特定の食品には、ソフトドリンク（C O K E（登録商標）およびP E P S I（登録商標）など）ジュース、および他のフルーツドリンク、スポーツドリンク（G A T O R A D E（登録商標）など）、コーヒー、茶、アイスティー、コカ、アルコール飲料、およびK O O L - A I D（登録商標）が含まれる。1つの実施形態では、食品は1つの甘味物質を含む。別の実施形態では、食品は、1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。

【0199】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および式Iの化合物を被験体に投与する工程を含む、果物、野菜、ジュース、肉製品（ハム、ベーコン、およびソーセージなど）、卵製品、果物濃縮物、ゼラチンおよびゼラチン様製品（ジャム、ゼリー、貯蔵食糧（p r e s e r v e s）など）、乳製品（アイスクリーム、サワークリーム、およびシャーベットなど）、アイシング、シロップ（糖蜜が含まれる）、トウモロコシ、コムギ、ライ麦、ダイズ、カラスムギ、コメ、およびオオムギの製品、堅果の仁および堅果製品、ケーキ、クッキー、菓子（キャンディー、ガム、フルーツフレーバーのドロップ、およびチョコレート）、クリーム、アイシング、アイスクリーム、パイ、およびパンから選択される食品の甘味を増強する方法に関する。

【0200】

好ましい実施形態では、本発明は、消費可能な製品（食品または医薬品など）において所与の甘味レベルを示すために必要な甘味物質（スクロース、フルクトース（f r u s t o s e）、またはスクラロースなど）の量を減少させる方法に関する。

【0201】

別の実施形態では、本発明は、甘味料および1つまたは複数の式Iの化合物を被験体に

投与する工程を含む、食品の甘味を増強する方法に関する。甘味料は、当該分野で周知であり、糖、（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- -ラクトン、エチルパニリン、パニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、およびN U T R A S W E E T（登録商標）などの化合物が含まれる。本発明の式Iの化合物とサッカリンまたはその生理学的に許容可能な塩とのブレンドが特に有用である。サッカリン塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、およびアンモニウム塩が含まれる。サッカリンとのブレンドでは、本発明の化合物は、サッカリンの認識される望ましくない苦い後味を減少させるか完全にマスキングすることができる。

10

20

30

40

50

【0202】

本明細書中に記載の任意の食品は、1つまたは複数の甘味物質を含むことができる。1つの実施形態では、食品は、1つの甘味物質を含む。さらなる実施形態では、食品は、1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテム、またはサッカリンおよびスクラ

【0203】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約0.00001重量%～約50重量%、好ましくは約0.00001重量%～約2重量%、あるいは0.00001重量%～約0.1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、食品の約0.00001重量%～約1重量%、好ましくは約0.00005重量%、0.0001重量%、0.0002重量%、0.0005重量%、0.001重量%、0.005重量%、0.01重量%、0.03重量%、0.08重量%、0.15重量%の量が意図される。

【0204】

本明細書中に記載の方法の各実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味物質（すなわち、甘味を生じると考えられる作用因子）と種々の比率で使用することができる。例えば、本発明の組成物は、式Iの化合物を、味物質と比較して、約1:10⁶～約10:1のモル比で含むことができるか、約1:10⁵、約1:10⁴、約10:10³、約1:10²のモル比で投与することができる。認識されるように、種々の範囲および量の式Iの化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。組成物はまた、甘味物質と比較して、10⁻⁴重量%～10⁻¹重量%の式Iの化合物を含むことができる。

【0205】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、一食あたり約0.001mg～約10g、好ましくは一食あたり約0.01mg～約5g、あるいは一食あたり0.05mg～約1gの範囲の量で食品中に存在することができる。本発明はまた、一食あたり約0.05mg、0.1mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、500mg、1g、2g、5g、および8gの式Iの化合物を含む食品を意図する。

【0206】

食品または食品成分の甘味が式Iの化合物によって少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%、約60%～約99%、あるいは約20%～約50%増強されるように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、本方法は、甘味物質および1つまたは複数の式I

の化合物を含む食品または食品成分を投与する工程を含む。ここで、1つまたは複数の式 I の化合物は、食品によって得られる甘味を増強するのに十分な量で（少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、または約 60 % ~ 約 99 %、あるいは約 30 % ~ 約 70 %）存在する。勿論、他の実施形態では、甘味を異なる程度に増強することができる。

【0207】

所望の程度の甘味を増強する任意の量の式 I の化合物を使用することができる。例えば、式 I の化合物を、甘味を増強するために約 30 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 1.5 g/L の濃度で 사용할ことができる。あるいは、約 0.1 ~ 100 mg/L の濃度の式 I の化合物を使用して、甘味を増強することができる。0.1 mg/L と 100 mg/L との間の式 I の化合物が存在し、10 g/L と 100 g/L との間の甘味物質が存在することが意図される。例えば、組成物は、10 mg/L の味物質について 0.1 mg/L 、1 mg/L 、または 10 mg/L の式 I の化合物を含むことができる。あるいは、組成物は、50 mg/L の味物質について 0.5 mg/L 、5 mg/L 、または 50 mg/L の式 I の化合物を含むことができる。他の実施形態では、組成物は、100 g/L の味物質について 1 mg/L 、10 mg/L 、または 100 mg/L の式 I の化合物を含む。

10

【0208】

1つの実施形態では、本発明は、甘味物質および1つまたは複数の式 I の化合物を含む飲料または飲み物（drink）を被験体に投与する工程を含む、飲料または飲み物から選択される食品の甘味を増強する方法に関する。甘味を有することが望ましい適切な飲料の例には、コーヒー、茶（紅茶、緑茶、発酵茶、半発酵茶、炭酸飲料（Coke（登録商標）およびPEPSI（登録商標）など）、非炭酸飲料、レモネード、ジュースおよび他のフルードリンク、スポーツドリンク（Gatorade（登録商標）など）、アイスティー、コカ、アルコール飲料（ビール、ワイン、およびリキュールなど）、およびKool-Aid（登録商標）が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の甘味増強量は、約 0.01 ミリグラム ~ 約 5.0 グラム / 100 mL の範囲である。他の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の甘味増強有効量は、約 0.1 mg ~ 約 2 グラム / L の範囲である。あるいは、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 グラム / 100 mL の量で投与する。1つの実施形態では、飲料または飲み物は、1つの甘味物質を含む。別の実施形態では、1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、飲料または飲み物は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップを含むか、スクロースおよびアスパルテムを含むか、サッカリンおよびスクラロースを含む。

20

30

【0209】

本発明の1つの実施形態は、甘味物質および1つまたは複数の式 I の化合物を含むコーラ飲料を被験体に投与する工程を含むCoke（登録商標）およびPEPSI（登録商標）などのコーラ飲料の甘味を増強する方法に関する。好ましい実施形態では、コーラ飲料は、糖の量が減少するが、元の甘味レベルが実質的に維持される。

40

【0210】

コーラ飲料を、コーラ濃縮物を炭酸水と混合することによって調製する。典型的には、250 mL の炭酸水あたり約 50 mL のコーラ濃縮物を添加する。コーラ濃縮物を、コーラフレーバー、カラメル色素、および任意にカフェインを含む水、1つまたは複数の甘味物質、1つまたは複数の式 I の化合物、および1つまたは複数の酸味成分（acid component）を混合することによって調製することができる。

【0211】

コーラフレーバーは、天然または人工のフレーバーのいずれかをいう。かかるコーラフレーバーは市販されている。市販のコーラフレーバーは、例えば、International Flavor and Fragrances, Dayton, N. J.（人工

50

番号 1 3 5 7 3 0 1 1 および天然番号 K 3 5 5 9 5 4 9) から利用可能である。市販のコーラフレーバーはまた、Tastemaker, Cincinnati, Ohio, and Givaudan Roure, Clifton, N. J. から利用可能である。

【0212】

酸味成分は、飲料に酸味を提供する成分をいい、化学的または甘味側の味を軽減することによってフレーバプロファイルのバランスをとるために添加する。酸には、リンゴ酸、クエン酸、リン酸、またはその組み合わせが含まれ得る。

【0213】

甘味物質の例には、糖、(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- -ラクトン、エチルバニリン、バニリン、SPLENDA(登録商標)、EQUAL(登録商標)、SWEET'N LOW(登録商標)、およびNUTRASWEET(登録商標)からなる群が含まれるが、これらに限定されない。スクロース、サッカリン、スクラロース、およびアスパルテムが好ましい。上記で考察されるように、本発明の組成物は、1つを超える甘味物質を含むことができる。例えば、本発明の食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップの両方、甘味物質としてスクロースおよびアスパルテムの両方、または甘味物質としてサッカリンおよびスクラロースの両方を含むことができる。

10

20

【0214】

例えば、コーラ濃縮物を、リン酸(75% Rhone-Poulenc)、クエン酸(無水物、ADM, Decatur, Ill.)、カフェイン(Mallinckrodt, Paris, Ky.)、カラメル色素(DS400, Sethness, Chicago, Ill.)、コーラフレーバー(SN018976, International Flavors and Fragrances, Dayton, N. J.)、スクロース、1つまたは複数の式Iの化合物、および水を混合することによって調製することができる。電磁攪拌機を使用して、全成分が溶解するまで(30~40分間)、濃縮物をブレンドする。50ミリリットルの濃縮物を250mLの炭酸水に添加して、コーラ飲料の調製を完了する。50ミリリットルのコーラ濃縮物は、典型的には、0.01~5mLのリン酸(好ましくは約0.01~1mL)、0.1~100gのスクロース(好ましくは、約1~10g)、約 1×10^{-6} g~10gの式Iの化合物(好ましくは約 1×10^{-3} g~1g)、約0.001g~0.1gのクエン酸(好ましくは約0.005~0.1g)、0.001~1gのカフェイン(好ましくは約0.01~0.1gのカフェイン)、0.01~5gのカラメルフレーバー(好ましくは約0.05~1g)、0.001~約10mLのコーラフレーバー(好ましくは約0.01~約2mL)を含む。

30

【0215】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約0.00001重量%~約50重量%(好ましくは約0.00001重量%~約2重量%)、あるいは、0.00001重量%~約0.1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、コーラ飲料の約0.00001重量%~約1重量%(好ましくは約0.00005重量%、0.0001重量%、0.0002重量%、0.0005重量%、0.001重量%、0.005重量%、0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.3重量%、0.8重量%、1.5重量%)の量が意図される。

40

【0216】

本明細書中に記載の方法の各実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味物質(すなわち、甘味を生じると考

50

えられる作用因子)と種々の比率で使用することができる。例えば、本発明の組成物は、式Iの化合物を、味物質と比較して、約 $1:10^6$ ~約 $10:1$ のモル比で含むことができるか、約 $1:10^5$ 、約 $1:10^4$ 、約 $1:10^3$ 、約 $1:10^2$ のモル比で投与することができる。認識されるように、種々の範囲および量の式Iの化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。組成物はまた、甘味物質と比較して、 10^{-4} 重量%~ 10^{-1} 重量%の式Iの化合物を含むことができる。

【0217】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、一食あたり約 0.001 mg ~約 10 g 、好ましくは一食あたり約 0.01 mg ~約 5 g 、あるいは一食あたり 0.05 mg ~約 1 g の範囲の量でコーラ飲料中に存在することができる。本発明はまた、一食あたり約 0.05 mg 、 0.1 mg 、 0.5 mg 、 1 mg 、 5 mg 、 10 mg 、 25 mg 、 50 mg 、 100 mg 、 500 mg 、 1 g 、 2 g 、 5 g 、および 8 g の式Iの化合物を含むコーラ飲料を意図する。

10

【0218】

所望の程度の甘味に増強する任意の量の式Iの化合物を使用することができる。例えば、式Iの化合物を、甘味を増強するために約 $30\text{ }\mu\text{g/L}$ ~約 1.5 g/L の濃度で使用する。あるいは、約 0.1 ~ 100 mg/L の濃度の式Iの化合物を使用して、甘味を増強することができる。 0.1 mg/L と 100 mg/L との間の式Iの化合物が存在し、 10 g/L と 100 g/L との間の甘味物質が存在することが意図される。例えば、組成物は、 10 mg/L の味物質について 0.1 mg/L 、 1 mg/L 、または $10\text{ }\mu\text{g/L}$ の式Iの化合物を含むことができる。あるいは、組成物は、 50 mg/L の味物質について 0.5 mg/L 、 5 mg/L 、または 50 mg/L の式Iの化合物を含むことができる。他の実施形態では、組成物は、 100 g/L の味物質について 1 mg/L 、 10 mg/L 、または 100 mg/L の式Iの化合物を含む。

20

【0219】

一定の実施形態では、改良された食品(コーラ飲料(例えば、COKE(登録商標)またはPEPSI(登録商標)など)は、先行技術のコーラ飲料と比較して、糖の量が減少するであろう。コーラ飲料の所望の甘味を維持するのに必要な糖の量が少なくとも約 10% 、 20% 、 30% 、 40% 、 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% 、もしくは 95% 、約 60% ~約 99% 、あるいは約 20% ~約 50% 減少するように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物を含むコーラ飲料は、飲料の所望の甘味を維持するのに必要な糖の量を減少させる(10% 、 20% 、 30% 、 40% 、 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% 、もしくは 95% 、または約 60% ~約 99% 、あるいは約 30% ~約 70% 減少させる)のに十分な量で1つまたは複数の式Iの化合物を含む。勿論、他の実施形態では、糖の必要量を、異なる程度に減少させることができる。

30

【0220】

さらに、本発明は、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を食品に添加する工程を含む、改良された食品を調製するプロセスに関する。一定の実施形態では、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 重量%~約 25 重量%、約 1 重量%~約 10 重量%、または約 5 重量%、 10 重量%、または 15 重量%の量で食品に添加する。

40

【0221】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む動物用食品を被験体に投与する工程を含む、動物用食品の甘味を増強する方法に関する。1つまたは複数の化合物は、好ましくは、動物用食品に関連する1つまたは複数の甘味を増強するのに十分な量である。動物用食品は当該分野で周知であり(例えば、米国特許第 $6,403,142$ 号を参照のこと)、ドッグフード、キャットフード、およびラビットフードなどが含

50

まれる。動物用食品はまた、家畜（ウシ、バイソン、ブタ、およびニワトリなど）の飼養に有用な食品であり得る。別の実施形態では、本発明の動物用食品組成物は、全ての成分が部分的に加水分解されており、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物をさらに含む、タンパク質またはタンパク質フラグメントを含む成分を含む固体低刺激性ペットフードである。一定の実施形態では、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、食品についての上記の量で動物用食品に添加する。

【0222】

本明細書中に記載の任意の動物用食品は、1つまたは複数の甘味物質および1つまたは複数の式Iの化合物を含む。1つの実施形態では、動物用食品は、1つの甘味物質を含む。さらなる実施形態では、食品は、1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテーム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。別の実施形態では、動物用食品は、糖（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテーム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ -
-ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、およびN U T R A S W E E T（登録商標）から選択される甘味物質を含む。

10

20

【0223】

別の態様では、本発明は、甘味物質、上記定義の式Iの化合物（上記の任意の特定の実施形態、サブクラス、もしくは種が含まれる）および1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を被験体に投与する工程を含む、薬学的組成物の甘味を増強する方法に関する。好ましい組成物は、1つまたは複数の上記列挙の実施形態から選択される化合物および1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物である。1つまたは複数の上記の式Iの化合物または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む薬学的組成物を使用して、甘味増強以外の生物学的効果を発揮する1つまたは複数の活性成分を含む医薬品を処方することができる。

30

【0224】

薬学的組成物は、好ましくは、生物学的効果を発揮する1つまたは複数の活性成分をさらに含む。かかる活性成分には、味増強以外の活性を有する医薬品および生物学的因子が含まれる。かかる活性成分は、当該分野で周知である。例えば、The Physician's Desk Referenceを参照のこと。かかる組成物を、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., U.S.A.に記載の当該分野で公知の手順にしたがって調製することができる。1つの実施形態では、かかる活性成分には、気管支拡張薬、食欲抑制薬、抗ヒスタミン薬、栄養補給剤、緩下薬、鎮痛薬、麻酔薬、制酸薬、H₂-受容体アンタゴニスト、抗コリン作動薬、止瀉薬、緩和薬、鎮咳薬、制吐薬、抗菌薬、抗細菌薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤、去痰薬、抗炎症薬、解熱薬、およびその混合物が含まれる。

40

【0225】

別の実施形態では、薬学的組成物の甘味を増強する方法は、解熱薬および鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン、またはアスピリン）；緩下薬（例えば、フェノールフタレインジオクチルナトリウムスルホサクシナート）；食欲抑制剤（例えば、アンフェタミン、フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、またはカフェイン）；制酸薬（例えば、炭酸カルシウム）；抗喘息剤（例えば、テオフィリン）；

50

抗利尿薬（例えば、塩酸ジフェノキシラート）；鼓腸に有効な薬剤（例えば、シメチコン（*simethicon*））；片頭痛薬（例えば、酒石酸エルゴタミン）；精神薬理薬（*psychopharmacological agents*）（例えば、ハロペリドール）；鎮痙剤または鎮静剤（例えば、フェノバルビトール（*phenobarbital*））；抗運動亢進剤（*antihyperkinetics*）（例えば、メチルドーパまたはメチルフェニダート）；精神安定薬（例えば、ベンゾジアゼピン、ヒドロキシメプロブラマート（*hydroximeprobramate*）またはフェノチアジン）；抗ヒスタミン剤（例えば、アステミゾール、マレイン酸クロロフェニラミン（*chloropheniramine maleate*）、ピリダミンマレアート、コハク酸ドキシラミン（*doxylamine succinate*）、マレイン酸ブロモフェニラミン（*bromopheniramine maleate*）、クエン酸フェニルトロキサミン（*phenyltoloxamine citrate*）、塩酸クロロシクリジン（*chlorocyclizine hydrochloride*）、マレイン酸フェニラミン、および酒石酸フェニダミン）；充血除去剤（*decongestants*）（例えば、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリン、二酒石酸フェニルプロパノールアミン（*phenylpropanolamine bitartrate*）、およびエフェドリン）； α -受容体遮断薬（例えば、プロパノロール）；アルコール離脱のための薬剤（例えば、ジスルフィラム（*disulfiram*））；鎮咳薬（例えば、ベンゾカイン、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、および塩酸クロフェジアノール）；フッ素補給剤（*fluorine supplements*）（例えば、フッ化ナトリウム）；局所抗生物質（例えば、テトラサイクリンまたはクレオチン（*cleocine*））；コルチコステロイド補給剤（例えば、プレドニゾンまたはプレドニゾロン）；甲状腺腫形成のための薬剤（例えば、コルヒチンまたはアロプリノール）；抗癲癇薬（例えば、フェニトインナトリウム（*phenytoine sodium*））；脱水症のための薬剤（例えば、電解質補給剤）；防腐剤（例えば、セチルピリジニウムクロリド；*NSAID*（例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、またはその塩）；胃腸管活性成分（*gastrointestinal active agent*）（例えば、ロペラミドおよびファモチジン）；種々のアルカロイド（例えば、リン酸コデイン、硫酸コデイン、またはモルヒネ）；微量元素補給剤（例えば、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、ならびに他のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩；ビタミン；イオン交換樹脂（例えば、コレスチラミン）；コレステロール抑制物質および脂質低下物質；抗不整脈薬（例えば、*N*-アセチルプロカインアミド；および去痰薬（例えば、グアイフェネシン）からなる群から選択される活性成分を含む薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0226】

特に望ましくない味を有する活性物質には、抗菌薬（シプロフロキサシン、オフロキサシン、およびベフロキサシンなど）；抗癲癇薬（ゾニサミドなど）；マクロライド系抗生物質（エリスロマイシンなど）；ラクタム系抗生物質（ペニシリンおよびセファロsporinなど）；向精神活性物質（*psychotropic active substance*）（クロルプロマジンなど）；活性物質（スルピリンなど）；および潰瘍に有効な薬剤（シメチジンなど）が含まれる。

【0227】

別の実施形態では、薬学的組成物の甘味を増強する方法は、甘味物質、1つまたは複数の式Iの化合物、およびグリシン、*L*-アラニン、*L*-アルギニン、*L*-アスパラギン酸、*L*-シスチン、*L*-グルタミン酸、*L*-グルタミン、*L*-ヒスチジン、*L*-イソロイシン、*L*-ロイシン、*L*-リジン、*L*-メチオニン、*L*-オルニチン、*L*-フェニルアラニン、*L*-プロリン、*L*-セリン、*L*-トレオニン、*L*-トリプトファン、*L*-チロシン、*L*-バリン、クレアチン、およびその混合物からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含む薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0228】

本発明のさらなる実施形態では、医薬品は1つの甘味物質を含む。別の実施形態では、医薬品は1つを超える甘味物質を含む。別の実施形態では、医薬品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。1つの実施形態では、食品は1つの甘味物質を含む。別の実施形態では、食品は1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、糖、(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- -ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、およびN U T R A S W E E T (登録商標)から選択される甘味物質を含む。

10

【0229】

薬学的組成物の甘味を増強する方法は、その意図する目的を達成するのに適切な任意の形態の薬学的組成物を投与する工程を含む。しかし、好ましくは、組成物は、口腔内または経口で投与することができる組成物である。あるいは、薬学的組成物は、経口噴霧または鼻内噴霧であり得る。

20

【0230】

薬学的組成物の甘味を増強する方法は、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の有利な影響を受けることができる任意の動物への投与に適切な任意の形態で薬学的組成物を投与する工程を含む。かかる動物で最も先に挙げられるのはヒトであるが、本発明はそれに制限されることを意図しない。他の適切な動物には、イヌ科動物、ネコ科動物、イヌ、ネコ、家畜、ウマ、ウシ、およびヒツジなどが含まれる。本明細書中で使用される場合、動物用組成物は、非ヒト動物に適切な薬学的組成物をいう。かかる動物用組成物は、当該分野で公知である。

30

【0231】

別の実施形態では、味が増強される薬学的組成物は、経口投与のための液体投薬形態(薬学的に許容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる)から選択する。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般的に使用される不活性希釈剤(例えば、水または他の溶媒など)、溶解補助剤および乳化剤(エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなど)、油類(特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物を含むことができる。

40

【0232】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤(例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム(aluminum metahydroxide)、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにその混合物など)を含むことができる。

【0233】

さらなる実施形態では、本発明は、甘味物質、1つまたは複数の式Iの化合物、および1つまたは複数の生物学的活性成分を含むチュアブル錠を被験体に投与する工程を含むチュアブル錠の甘味を増強する方法に関する。チュアブル錠は当該分野で公知である。例え

50

ば、米国特許第 4, 684, 534 号および同第 6, 060, 078 号（それぞれ、その全体が参考として援用される）を参照のこと。任意の種類の医薬品（好ましくは苦味のある薬物、天然の植物抽出物、または他の有機化合物）をチュアブル錠中に含めることができる。より好ましくは、ビタミン（ビタミン A、ビタミン B、ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン C、ビタミン E、およびビタミン K など）；天然の植物抽出物（Sohgunjung-tang 抽出物、Sipchundaebotang 抽出物、およびエゾウコギ抽出物など）；有機化合物（ジメンヒドリナート、メクリジン、アセトアミノフェン、アスピリン、フェニルプロパノールアミン、およびセチルピリジニウムクロリドなど）；または胃腸薬（乾燥水酸化アルミニウムゲル、ドンペリドン、可溶性アズレン、L-グルタミン、およびヒドロタルサイトなど）をコア内に含めることができる。

10

【0234】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む経口崩壊組成物を被験体に投与する工程を含む、経口崩壊性組成物の甘味を増強する方法に関する。経口崩壊性錠剤は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第 6, 368, 625 号および同第 6, 316, 029 号（それぞれ、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【0235】

別の実施形態では、本発明は、さらに、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む経鼻組成物を被験体に投与する工程を含む、経鼻組成物の甘味を増強する方法に関する。鼻内噴霧は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第 6, 187, 332 号を参照のこと。鼻内噴霧への 1 つまたは複数の式 I の化合物の添加により、鼻内噴霧組成物に関連する不快な味の経験を軽減することができる。非限定的な例として、本発明の鼻内噴霧組成物は、水（95～98 重量% など）、クエン酸塩（0.02 M クエン酸陰イオン～0.06 M クエン酸陰イオン）、式 I の化合物、および任意にリン酸塩（0.03 M リン酸塩～0.09 M リン酸塩 など）を含む。

20

【0236】

別の実施形態では、本発明は、水および / または唾液活性化発泡性顆粒（制御可能な発泡率を有するものなど）、甘味物質、および上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む固体投薬形態を被験体に投与する工程を含む、固体投薬形態の甘味を増強する方法に関する。発泡性組成物は、薬学的に活性な化合物をさらに含むことができる。発泡性薬学的組成物は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第 6, 649, 186 号（その全体が参考として援用される）を参照のこと。発泡性組成物を、医薬品、動物、園芸、家庭、食物、調理、殺虫剤、農業、化粧品、除草、産業、清掃、菓子、および香味物質で使用する事ができる。式 I の化合物を含む発泡性組成物を組み込んだ処方物は、さらに、当業者が選択することができる 1 つまたは複数のさらなるアジュバントおよび / または有効成分（フレーバー、希釈剤、色素、結合剤、充填剤、界面活性剤、崩壊剤、安定剤、圧縮ビヒクル（compaction vehicle）、および非発泡性崩壊剤が含まれる）を含むことができる。

30

40

【0237】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含み、崩壊することができるフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物を被験体に投与する工程を含む、フィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物の甘味を増強する方法に関する。かかるフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物を、例えば、迅速に崩壊する投与形態（例えば、1 秒～3 分以内に崩壊する投与形態）またはゆっくり崩壊する投与形態（例えば、3～15 分以内に崩壊する投与形態）として構成することができる。

【0238】

50

示した崩壊時間を、例えば、異なる崩壊特性または溶解性を有するマトリックス形成ポリマーの使用によって上記範囲に設定することができる。したがって、対応するポリマー成分の混合により、崩壊時間を調整することができる。さらに、水がマトリックス内に「引き込まれ」、それにより、マトリックスによって内部が押し開けられる崩壊剤が公知である。結果として、本発明の一定の実施形態は、崩壊時間を調整するためのかかる崩壊剤を含む。

【0239】

フィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物での使用に適切なポリマーには、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール（例えば、MOWIOL（商標））、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、セルロースエーテル（エチルセルロースなど）、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレート、ならびに上記ポリマーの誘導体および共重合体が含まれる。

10

【0240】

一定の実施形態では、本発明のフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物の厚さは、好ましくは $5\mu\text{m}$ ～ 10mm 、好ましくは $30\mu\text{m}$ ～ 2mm 、特に好ましくは 0.1mm ～ 1mm である。薬学的調製物は、円形、長円形、楕円形、三角形、四角形、多角形であり得るが、任意の丸みを帯びた形状でもあり得る。

【0241】

別の実施形態では、本発明は、組成物、甘味物質、および甘味増強量の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を投与する工程を含む、ガム基剤処方物を取り囲むコーティング中に含まれる薬物または薬剤を含む組成物の甘味を増強する方法に関する。好ましくは、コーティングは、全生成物の少なくとも50重量%含む。中心を咀嚼するにつれて、薬物または薬剤が唾液中に放出される。例えば、米国特許第6,773,716号（その全体が本明細書中で参考として援用される）は、ガム基剤処方物を取り囲むコーティング中に含まれる適切な薬物または薬剤を開示している。1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、コーティングの調製で使用する。任意に、組成物は、高密度の甘味料および適切なフレーバーをさらに含むことができる。渋味または苦味を有し得る一定の薬物または薬剤に関して、甘味増強剤を処方物に添加することによって、さらに一層味の良い処方物（薬物が含まれる）を得ることができる。これにより見出された。これに関して、例えば、その粉末形態の薬物が苦いか不快な味であり得る場合でさえ、本発明のコーティングとして使用されるマトリックス（阻害剤が含まれる）により、許容可能な医学的性質を有する生成物が得られる。

20

30

【0242】

さらなる実施形態では、本発明は、甘味物質および上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および適切なキャリアを含むエアゾール投与に適切な薬学的組成物を被験体に投与する工程を含む、エアゾール投与に適切な薬学的組成物の甘味を増強する方法に関する。エアゾール組成物は、薬学的活性成分をさらに含むことができる。エアゾール組成物は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第5,011,678号（その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。非限定的な例として、本発明のエアゾール組成物は、医学的有効量の薬学的に活性な物質、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および生体適合性噴射剤（（ヒドロ/フルオロ）カーボン噴射剤など）を含むことができる。

40

【0243】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および任意に1つまたは複数のキャリアを含む栄養組成物を投与する工程を含む、栄養組成物の甘味を増強する方法に関する。望ましくない味を有する栄養組成物の例には、栄養失調、外傷、手術、クローン病、腎臓病、高血圧症、および肥満などの治療、運動能力の増進、筋肉増強、ま

50

たは一般的な健康問題もしくは先天性の代謝異常（フェニルケトン尿症）のための経腸栄養生成物が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。特に、かかる栄養処方物は、苦味、金属味、または後味を有する１つまたは複数のアミノ酸を含むことができる。かかるアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンからなる群から選択される必須アミノ酸が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 4 】

一定の実施形態では、投与される医薬品は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 0 . 0 0 1 重量 % ~ 約 5 0 重量 %、好ましくは約 0 . 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 %、あるいは 0 . 1 重量 % ~ 約 1 重量 % の範囲の量で含む。本発明はまた、薬学的組成物または栄養組成物の約 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 %、好ましくは約 1 重量 % ~ 約 5 重量 %、約 1 重量 %、3 重量 %、または 4 重量 % を意図する。

10

【 0 2 4 5 】

種々の実施形態では、本方法は、式 I の化合物を、約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g / 1 0 0 m L 組成物の量または約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 m g / 1 0 0 m L 組成物の量で投与する工程を含む。あるいは、化合物を約 0 . 1 m g / L ~ 約 1 0 0 m g / L で投与するか、甘味物質を 1 0 g / L ~ 1 0 0 g / L または甘味物質の 10^{-4} 重量 % ~ 10^{-1} 重量 % の範囲で投与するか、式 I の化合物および甘味物質を $1 : 10^6$ ~ $1 : 10^3$ の範囲の比で投与する。

20

【 0 2 4 6 】

本明細書中に記載の方法の各実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味物質（すなわち、甘味を生じると考えられる作用因子）と種々の比率で使用することができる。例えば、本発明の薬学的組成物または栄養組成物は、式 I の化合物を、味物質と比較して、約 $1 : 10^6$ のモル比で含むことができるか、約 $1 : 10^5$ 、約 $1 : 10^4$ 、約 $1 : 10^3$ 、約 $1 : 10^2$ のモル比で投与することができる。認識されるように、種々の範囲および量の式 I の化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。組成物はまた、甘味物質と比較して、 10^{-4} 重量 % ~ 10^{-1} 重量 % の式 I の化合物を含むことができる。

30

【 0 2 4 7 】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、一食あたり約 0 . 0 0 1 m g ~ 約 1 0 g、好ましくは一食あたり約 0 . 0 1 m g ~ 約 5 g、あるいは一食あたり 0 . 0 5 m g ~ 約 1 g の範囲の量で薬学的組成物または栄養組成物中に存在することができる。本発明はまた、一食あたり約 0 . 0 5 m g、0 . 1 m g、0 . 5 m g、1 m g、5 m g、1 0 m g、2 5 m g、5 0 m g、1 0 0 m g、5 0 0 m g、1 g、2 g、5 g、および 8 g の式 I の化合物を含む組成物を意図する。

【 0 2 4 8 】

薬学的組成物または栄養組成物の甘味が式 I の化合物によって少なくとも約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、もしくは 9 5 %、約 6 0 % ~ 約 9 9 %、あるいは約 2 0 % ~ 約 5 0 % 増強されるように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、本方法は、１つまたは複数の食品成分および１つまたは複数の式 I の化合物を含む薬学的組成物または栄養組成物を投与する工程を含む。ここで、１つまたは複数の式 I の化合物は、薬学的組成物または栄養組成物中の味物質によって得られる甘味を増強するのに十分な量で（少なくとも約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、もしくは 9 5 %、または約 6 0 % ~ 約 9 9 %、あるいは約 3 0 % ~ 約 7 0 %）存在する。勿論、他の実施形態では、甘味を異なる程度に増強することができる。

40

【 0 2 4 9 】

50

所望の程度の甘味に増強する任意の量の式 I の化合物を使用することができる。例えば、式 I の化合物を、甘味を増強するために約 $30 \mu\text{g/L}$ ~ 約 1.5 g/L の濃度で使用する。あるいは、約 $0.1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg/L}$ の式 I の化合物を使用して、甘味を増強することができる。

【0250】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む歯科衛生組成物を投与する工程を含む歯科衛生組成物の甘味を増強する方法に関する。歯科衛生組成物は当該分野で公知であり、練り歯磨き、含嗽剤、プラークリンス (plaque rinses)、デンタルフロス、歯痛緩和剤 (dental pain relievers) (ANBESOL (商標) など) などが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。一定の実施形態では、1 つまたは複数の式 I の化合物は、歯科衛生組成物中に、約 1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 約 5 重量%、約 5 重量%、10 重量%、または 15 重量% 存在する。1 つの実施形態では、歯科衛生組成物は、1 つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、衛生組成物は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップを含むか、スクロースおよびアスパルテムを含むか、サッカリンおよびスクラロースを含む。

10

【0251】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む化粧品を被験体に投与する工程を含む、化粧品の甘味を増強する方法に関する。例えば、制限されないが、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む化粧品は、フェイスクリーム、リップスティック、およびリップグロスなどであり得る。一定の実施形態では、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 約 5 重量%、または約 1 重量%、2 重量%、もしくは 3 重量% で化粧品に添加する。本発明の他の適切な組成物には、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物をさらに含む CHAPS T I C K (登録商標)、または B U R T ' S B E E S W A X (登録商標) リップバームなどのリップバームが含まれる。

20

30

【0252】

種々の実施形態の本発明の方法を使用して、苦味、酸味、塩味、または旨味からなる群から選択される 1 つまたは複数の味をマスキングすることもできる。好ましくは、本発明の方法は、苦味を阻害する。

【0253】

本明細書中で使用される場合、句「味をマスキングする」およびその文法上の変化形 (「マスキング」など) は、味覚の妨害をいう。本発明の適用によって、味をより低い程度に感じることができるか、全く感じることができない。

【0254】

別の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、甘味を創り出すことによって味 (食品の望ましくない味など) のマスキングに有用である。望ましくない味を有する食品の例には、柑橘類 (グレープフルーツ、オレンジ、およびレモンなど) ; 野菜 (トマト、ピーマン、セロリ、メロン、ニンジン、ジャガイモ、およびアスパラガスなど) ; 調味料または香味物質 (醤油および赤とうがらしなど) ; ダイズ製品 ; 魚加工品 ; 肉および加工肉 ; 乳製品 (チーズなど) ; パンおよびケーキ ; および菓子 (キャンディー、チューインガム、およびチョコレートなど) が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。本発明で想定される食品の他の例を、以下および本明細書を通して記載する。

40

【0255】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、

50

または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む食品を被験体に投与する工程を含む、食品の望ましくない味をマスキングする方法に関する。好ましくは、食品は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物によってマスキングできる望ましい味を示す食品である。さらに、好ましい実施形態では、食品は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、望ましくない味をマスキングするのに十分な量で含む。

【0256】

1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を添加することができる特定の食品には、塩化カリウム、塩化アンモニウム、塩化ナトリウム（例えば、食卓塩）、塩化マグネシウム、ハライド塩、ナリニン、カフェイン、尿素、硫酸マグネシウム、アセトスルファム（acetosulfames）、アスピリン、安息香酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、硝酸カリウム、亜硝酸カリウム、硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、グルタミン酸カリウム、その生理学的に許容可能な塩の食品防腐剤、抗生物質、無糖チョコレート、カカオ豆、ヨーグルト、防腐剤、フレーバー増強剤（flavor enhancers）、栄養補助食品、ゲル化剤、pH 調整剤、栄養素、加工助剤（processing aids）、粘度付与剤、分散剤、安定剤、着色剤、着色希釈剤（coloring diluent）、固化防止剤、抗菌薬、補助乳化剤（formulation aids）、膨張剤、界面活性剤、固化防止剤、栄養補給剤、アルカリ、酸、捕捉剤、剥皮剤（denuding agents）、一般的な緩衝液、濃厚剤、クックアウトジュース保持剤（cooked out juice retention agents）、肉および肉製品の発色剤、家禽類および家禽類加工品の発色剤、ドウ品質改良剤、熟成剤（maturing agent）、イーストフード、成形遅延剤（mold retardants）、乳化剤、テクスチャライザー（texturizers）、結合剤、水矯正剤（water correctives）、多種多様且つ一般的な目的の食品添加物（miscellaneous and general purpose food additives）、錠剤成形助剤、灰汁剥離剤（lye peeling agent）、洗剤（washing water agents）、酸化剤、抗酸化剤、酵素、増量剤、殺真菌剤、ケーキミックス、コーヒー、茶、ドライミックス、非乳脂（non-dairy creamers）、塩、動物アジュバント（animal glue adjuvant）、チーズ、堅果、肉および肉製品、家禽および家禽加工品、豚肉および豚肉加工品、魚および魚加工品、野菜および野菜加工品、果物および果物加工品、薫製品（肉、チーズ、魚、家禽類、および野菜など）、起泡剤、チューインガム中の咀嚼物質、ドウ強化剤（dough strengthener）、動物飼料、家禽類飼料、魚類飼料、豚用飼料、消泡剤、ジュース、リキュール、アルコールを含む物質または飲料、飲料（アルコール飲料およびノンアルコール炭酸飲料および / または非炭酸飲料が含まれるが、これらに限定されない飲料）、ホイップしたトッピング（whipped toppings）、食料品中の増量剤（デンプン、トウモロコシ固形物（corn solids）、ポリサッカリド、および他の高分子炭水化物が含まれるが、これらに限定されない）、アイシング、および望ましくない味を有するカリウム含有物質または金属含有物質などが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約 0.001 重量% ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0.1 重量% ~ 約 10 重量%、あるいは 0.1 重量% ~ 約 1 重量% の範囲で存在することができる。本発明はまた、組成物の約 1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 約 5 重量%、約 1 重量%、3 重量%、または 4 重量% を意図する。

【0257】

食品の味が式 I の化合物によってマスキングされて、少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95%、約 60% ~ 約 99%、あるいは約 20% ~ 約 50% 減少されるように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、本方法は、1 つまたは複数の食品成分および 1

10

20

30

40

50

つまたは複数の式 I の化合物を含む食品を投与する工程を含む。ここで、1 つまたは複数の式 I の化合物は、食品によって得られる苦味をマスキングするのに十分な量で（少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、または約 60 % ~ 約 99 %、あるいは約 30 % ~ 約 70 %）存在する。勿論、他の実施形態では、味を異なる程度にマスキングすることができる。

【0258】

所望の程度に味をマスキングする式 I の化合物の任意の量を使用することができる。例えば、式 I の化合物を、苦味をマスキングするために約 30 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 1.5 g/L の濃度で使用することができる。あるいは、約 0.1 ~ 100 mg/L の式 I の化合物を使用して、望ましくない味をマスキングすることができる。

10

【0259】

食品には、飲料および飲み物も含まれ得る。適切な飲料の例には、コーヒー、茶（紅茶、緑茶、発酵茶、半発酵茶など）、炭酸飲料（C O K E（登録商標）および P E P S I（登録商標）など）、非炭酸飲料、レモネード、ジュースおよび他のフルードリンク、スポーツドリンク（G A T O R A D E（登録商標）など）、アイスティー、コカ、アルコール飲料（ビール、ワイン、およびリキュールなど）、および K O O L - A I D（登録商標）が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の味マスキング有効量は、約 0.001 ~ 約 5.0 g/L の範囲である。他の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の味マスキング有効量は、約 0.5 ~ 約 2 g/L の範囲である。あるいは、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 g/L で投与する。0.1 mg/L と 100 mg/L との間の式 I の化合物が存在し、10 g/L と 100 g/L との間の甘味物質が存在することが意図される。例えば、組成物は、0.1 mg/L 、1 mg/L 、または 10 mg/L の式 I の化合物および 10 mg/L の味物質を含むことができる。あるいは、組成物は、0.5 mg/L 、5 mg/L 、または 50 mg/L の式 I の化合物および 50 mg/L の味物質を含むことができる。他の実施形態では、組成物は、1 mg/L 、10 mg/L 、または 100 mg/L の式 I の化合物および 100 g/L の味物質を含む。

20

【0260】

別の実施形態では、食品の美味しさおよび/または摂取量の増大に十分な量の甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む食品をかける治療を必要とする被験体に投与する工程を含む、食品の美味しさおよび/または摂取量を増大させる方法に関する。したがって、本発明によれば、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、被験体が経験する食品の美味しさを増大させるように被験体に投与することができる。理論に拘束されないが、食品の美味しさが高いほど被験体の食品の摂取が増加し得ると考えられる。したがって、一定の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の被験体への投与により、被験体は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を投与しない場合の被験体の食品摂取量と比較して増加した食品を消費するであろう。他の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の被験体への投与により、被験体は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を投与しない場合の被験体のカロリー摂取と比較してより高いカロリーを摂取するであろう。他の実施形態では、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の被験体への投与は、癌の放射線療法、一定の薬物、および高齢者における味覚の喪失に関連する味覚障害を克服する手段であり得る。

30

40

【0261】

上記の方法の各実施形態では、本方法の被験体は、他で制限しない限り、特定の治療ま

50

たは方法の効果を必要とする任意の動物であり得る。かかる動物には、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル、またはモルモット用の味調整タンパク質が含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、動物は、家畜、飼育慣らされた動物 (domesticated animal)、またはペットとして飼われた動物である。特定の実施形態では、特許請求の範囲に記載の方法の被験体はヒトである。

【0262】

さらに、本明細書中に記載の方法の各実施形態では、式 I の化合物を、望ましくない味 (苦味など) を生じると考えられる薬剤に対する種々の比で使用することができる。例えば、本発明の組成物は、望ましくない味を生じる薬剤と比較して約 0.001 : 1 ~ 約 10 : 1 のモル比で式 I の化合物を含むことができるか、約 0.01 : 1、約 0.02 : 1、約 0.05 : 1、約 0.1 : 1、または約 0.5 : 1 のモル比で投与することができる。認識されるように、種々の範囲および量の式 I の化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。

10

【0263】

別の例では、本発明は、甘味物質および式 I の化合物を含む薬学的組成物をかかる方法を必要とする被験体に投与する工程を含む、薬学的組成物の苦味をマスキングする方法であって、薬学的組成物は、薬学的活性成分および任意に 1 つまたは複数の賦形剤を含み、式 I の化合物を薬学的組成物の成分または個別の投薬形態として投与し、薬学的活性成分に対する式 I の化合物のモル比は、 $1 : 10^6$ ~ 約 10 : 1 であるか、味物質と比較して約 1 : 10^5 、約 1 : 10^4 、約 1 : 10^3 、または約 1 : 10^2 のモル比で投与する、方法に関する。認識されるように、種々の範囲および量の式 I の化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。

20

【0264】

一定の実施形態では、約 0.001 ~ 100 mg / kg 体重 / 日、好ましくは約 0.01 ~ 約 25 mg / kg 体重 / 日に基づいた単回用量または 2 ~ 4 回に分割した 1 日量が適切である。in vivo で味覚受容体細胞を増強する場合、式 I の化合物を経口投与することが好ましい。

【0265】

本発明のさらなる態様は、甘味物質および上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む薬学的組成物を、薬学的組成物を投与される被験体に投与する工程を含む、薬学的組成物の望ましくない物質をマスキングする方法である。式 I の化合物を、個別の組成物として (例えば、同時または連続的に) 薬学的組成物と共に投与することができる。式 I の化合物を、増強またはマスキングすべき味を生じる薬学的組成物の前に投与するか、投与させることができる。あるいは、式 I の化合物を、薬学的組成物の成分として投与することができる。

30

【0266】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約 0.0001 mg ~ 約 500 mg / 用量、好ましくは約 0.001 mg ~ 約 100 mg、あるいは 0.05 mg ~ 約 10 mg / 用量の範囲で組成物中に存在することができる。本発明はまた、約 0.0001 mg、0.0005 mg、0.001 mg、0.005 mg、0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、500 mg / 用量の式 I の化合物を有する組成物が意図される。

40

【0267】

さらなる例として、薬学的組成物の味をマスキングする方法は、解熱薬、鎮痛薬、緩下薬、食欲抑制剤、制酸薬、抗喘息剤、抗利尿薬、鼓腸に有効な薬剤、抗片頭痛薬、精神薬、鎮痙剤、鎮静剤、抗運動亢進剤、精神安定薬、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、受容体遮断薬、アルコール離脱のための薬剤、鎮咳薬、フッ素補給剤、局所抗生物質、コルチコステロイド補給剤、甲状腺腫形成のための薬剤、抗癲癇薬、脱水症のための薬剤、

50

防腐剤、NSAID、胃腸管活性成分、アルカロイド、微量元素補給剤、イオン交換樹脂、コレステロール抑制剤、脂質低下薬、抗不整脈薬、および去痰薬からなる群から選択される１つまたは複数の薬剤によって生じる味をマスキングする工程を含むことができる。本発明の方法の薬学的組成物のさらに特定の例を以下に記載する。

【0268】

さらに、薬学的組成物の味をマスキングする方法は、反テロリズム医薬品によって生じた味をマスキングする工程を含むことができる。化学的攻撃、核攻撃、または生物学的攻撃などのテロリストによる攻撃リスクが増大しているので、反テロリズム医薬品の使用は今後増大すると予想される。反テロリズム医薬品には、テロリストの攻撃で使用する
10
ことができる反作用剤で有用である医薬品が含まれる。テロ行為で使用されたか今後のテロ行為実施のために有用と考えられる薬剤には、リシン、サリン、放射性の薬剤および材料、ならびに炭疽菌が含まれる。これらの薬剤を反作用する医薬品は、反テロリズム医薬品として有用である。かかる反テロリズム医薬品には、抗生物質（シプロフロキサシンおよびドキシサイクリンなど）；ヨウ化カリウム；および抗ウイルス薬が含まれる。したがって、本発明の１つの実施形態では、反テロリズム医薬品（抗生物質（シプロフロキサシンおよびドキシサイクリンなど）；ヨウ化カリウム；または抗ウイルス薬など）を、式Ⅰの化合物によって少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、
20
８０％、９０％、もしくは９５％、約６０％～約９９％、あるいは約２５％～約５０％マスキングされるように本方法を実施することができる。別の実施形態では、式Ⅰの化合物を、反テロリズム剤と比較して約１０：１～約１：１０の比で投与する。

【0269】

別の実施形態では、上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、栄養組成物の望ましくない味のマスキングで有用である。望ましくない味を有する栄養組成物の例には、栄養失調、外傷、手術、クローン病、腎臓病、高血圧症、および肥満などの治療、運動能力の増進、筋肉増強、または一般的な健康問題
30
もしくは先天性の代謝異常（フェニルケトン尿症）のための経腸栄養生成物が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。特に、かかる栄養処方物は、苦味、金属味、または後味を有する１つまたは複数のアミノ酸を含むことができる。かかるアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンのＬ型異性体からなる群から選択される必須アミノ酸が含まれるが、これらに限定されない。本発明の方法に関する栄養組成物のさらなる特定の例を、以下に記載する。

【0270】

１つの実施形態では、栄養組成物は１つの甘味物質を含む。別の実施形態では、栄養組成物は１つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、栄養組成物は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテーム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。別の実施形態では、栄養組成物は、糖、（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラク
40
トース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテーム、アセスルファムＫ、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- -ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、およびN U T R A S W E E T（登録商標）から選択される甘味物質を含む。

【0271】

一例として、式Ⅰの化合物によって少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５
0
０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは９５％、約６０％～約９９％、あるい

10

20

30

40

50

は約20%～約50%の味がマスキングされるように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、本方法は、甘味物質、栄養剤、任意に1つまたは複数の賦形剤、および1つまたは複数の式Iの化合物を含む栄養組成物を投与する工程を含む。ここで、1つまたは複数の式Iの化合物は、栄養剤によって得られる望ましくない味をマスキングするのに十分な量で（少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%、または約60%～約99%、あるいは約10%～約50%）存在する。

【0272】

式Iの化合物を、医学組成物および/または歯科組成物に組み込むことができる。診断手順で使用される一定の組成物（造影剤および局所経口麻酔薬）は、不快な味を有する。本発明の増強剤を使用して、組成物の味の改良によってかかる手順を受ける被験体の快適さを改善することができる。さらに、本発明の増強剤を、薬学的組成物（錠剤および液体が含まれる）に組み込んで、特に、患者が児童または非ヒト動物である場合に、その風味を改善し、患者の服薬順守を改善することができる。

10

【0273】

別の実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用して、化粧品の味を増強する。例えば（しかし、これらに制限されない）、式Iの化合物を、フェイスクリーム、リップスティック、およびリップグロスなどに組み込むことができる。また、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用して、リップバーム（CHAPTICK（登録商標）またはBURT'S BEESWAX（登録商標）リップバームなど）の不快な味をマスキングすることができる。

20

【0274】

さらに、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、伝統的な食品、医薬品、または化粧品ではないが、味覚膜（taste membrane）に接触することができる組成物に組み込むことができる。例には、セッケン、シャンプー、練り歯磨き、義歯接着剤、ならびに切手および封筒の表面上の接着剤が含まれるが、これらに限定されない。したがって、本発明はまた、式Iの化合物を組成物に添加する工程を含む、従来の方法にしたがって、伝統的な食品、医薬品、または化粧品ではないが、味覚膜に接触することができる組成物を調製するプロセスを対象とする。

30

【0275】

別の実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用して、1つまたは複数の以下に関連する味をマスキングする：苦味のある薬学的アルカロイド（アセトアミノフェン、アンピシリン、クロルフェニラミン、クラリスロマイシン（chlarithromycin）、ドキシラミン、グアイフェネシン、イブプロフェン、塩酸ブソイドエフェドリン、およびラニチジンなど）、苦味のある薬学的金属塩（亜鉛含有生体接着剤（義歯接着剤）、苦味のあるビタミン、食品の苦味成分（クレアチン、リモニン、ナリンギン、キニゾラート（quinizolate）など）、および飲料の苦味成分（カフェインおよびフムロンなど）。1つの実施形態では、式Iの化合物の使用濃度は、0.01mM～20mMの範囲であり、使用される苦味化合物の量およびその苦味に応じて変化し得る。

40

【0276】

別の実施形態では、本発明は、飼育慣らされた動物に投与される動物用製品（veterinary product）（動物用薬物、動物用食品、および動物用補給剤など）の味をマスキングする方法に関する。好ましい実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用して、ネコまたはイヌに投与される動物用製品の味をマスキングする。

【0277】

1つの実施形態では、本明細書中に記載の味をマスキングする各方法では、上記の式I

50

の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味をマスキングするのに有効な量で投与する。非限定的な例として、味マスキング有効量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、1つの実施形態では、約 0.01 ~ 約 5.0 グラム / 100 mL で投与する。

【0278】

1つの実施形態では、本発明は、甘味物質および上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む医薬品を味をマスキングするのに十分な量で、味を増強するために、1つまたは複数のさらなる甘味剤の投与と組み合わせて被験体に投与する工程を含む、医薬品の味をマスキングする方法に関する。例えば、液体薬学的組成物の甘味を増強する方法では、組成物は、甘味物質、式 I の化合物、および別の甘味剤を含み、式 I の化合物の量は、他の味阻害剤の非存在下で苦味を阻害するのに必要な量の約 25% ~ 約 75% である。適切な甘味剤には、糖（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテム、アセスルファム K、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、および N U T R A S W E E T（登録商標）が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0279】

別の実施形態では、上記の化合物を使用して、味調整タンパク質を増強することができる。かかる阻害は、*in vitro* または *in vivo* であり得る。味調整タンパク質の阻害のための上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の使用量は、*in vitro* と比較して *in vivo* で使用する場合に必ずしも同一でなくてもよい。特定の化合物の薬物動態学および薬力学などの要因は、*in vivo* で味調整タンパク質を阻害する場合により多いか少ない量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を使用することが必要であり得る。したがって、本発明の1つの態様は、味調整タンパク質を上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物と接触させる工程を含む、味調整タンパク質を増強する方法である。

30

【0280】

本発明のこの態様の1つの実施形態では、本方法は、味調整タンパク質を発現する細胞を上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物と接触させる工程を含む。

【0281】

本発明の別の実施形態では、本方法は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を味調整タンパク質を阻害するのに十分な量で、味調整タンパク質を有するか発現する被験体に投与する工程を含む。さらに、経口投与する場合、化合物を、唾液によって分散または希釈することができる。

40

【0282】

本発明は、味調整タンパク質を増強する方法であって、このタンパク質を上記に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程、およびタンパク質を少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95%、または約 50% ~ 約 99% 増強する工程を含む、方法に関する。別の実施形態では、本方法は、タンパク質を上記に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程、およびタンパク質を約 10% ~ 約 50% 増強する工程を含む。別の実施形態では、本発明は、味調整タ

50

ンパク質を増強する方法であって、このタンパク質を上 に 列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程、およびタンパク質を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、約 50 % ~ 約 99 %、あるいは約 10 % ~ 約 50 % 増強する工程を含み、味調整タンパク質は天然に存在する味調整タンパク質である、方法に関する。別の実施形態では、味調整タンパク質を増強する方法であって、このタンパク質を上 に 列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、または特定の化合物と接触させる工程、およびタンパク質を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、約 50 % ~ 約 99 %、あるいは約 10 % ~ 約 50 % 増強する工程を含み、味調整タンパク質は天然に存在するヒト味調整タンパク質である、方法に関する。

10

【0283】

所望の増強度が得られる式 I の化合物の任意の量を使用することができる。例えば、式 I の化合物を約 0.1 μ M ~ 約 1,000 μ M の濃度で使用して、味調整タンパク質を増強することができる。あるいは、約 1、10、または 100 μ M の濃度の式 I の化合物を使用して、味調整タンパク質を増強することができる。一定の実施形態では、約 0.001 ~ 100 mg/kg 体重/日、好ましくは約 0.01 ~ 約 25 mg/kg 体重/日に基づいた単回用量または 2 ~ 4 回に分割した 1 日量が適切である。物質を経口投与することが好ましいが、非経口経路（皮下、筋肉内、静脈内、または腹腔内経路など）または任意の他の適切な送達系（鼻腔内または経皮経路など）も使用することができる。

20

【0284】

本明細書中で使用される場合、用語「増強」およびその文法上の変化形は、正常な活性の干渉をいう。例えば、味調整タンパク質の増強は、通常の意味での味調整タンパク質活性の干渉を意味する。増強には、調整、改変、および活性化などが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0285】

本明細書中で使用される場合、句「味調整タンパク質」は、TRPM5 タンパク質をいい、天然および組換えで産生された TRPM5 タンパク質；天然、合成、および組換えによるタンパク質の生物学的に活性なポリペプチドフラグメント；タンパク質またはそのフラグメントの生物学的に活性なポリペプチド変異型（ハイブリッド融合タンパク質および二量体が含まれる）；タンパク質またはそのフラグメントまたは変異型の生物学的に活性なポリペプチドアナログ（システイン置換アナログが含まれる）が含まれる。味調整タンパク質は、非ヒトタンパク質（例えば、非ヒト哺乳動物タンパク質）であり得るか、他の実施形態では、非ヒトタンパク質（ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル、またはモルモット味調整タンパク質などであるが、これらに限定されない）であり得る。味調整タンパク質を、当該分野で公知の任意の手段によって生成および/または単離することができる。味調整タンパク質およびこのタンパク質の産生方法は、例えば、Liu and Liman, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 100:15160-15165 (2003)；D. Prawittら、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 100:15166-71 (2003)；およびUlrich, N. D., ら、Cell Calcium 37:267-278 (2005)（それぞれ、本明細書中で参考として完全に援用される）に開示されている。

30

40

【0286】

ホモログは、天然の変異体またはヒト操作のいずれかに由来する 1 つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または付加を含み得るタンパク質である。したがって、例として、味調整タンパク質は、天然の変異体またはヒト操作のいずれかに由来する 1 つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または付加を含み得る。示すように、変化は、軽度のもの（タンパク質の折り畳みまたは活性に有意に影響を及ぼさない保存的アミノ酸置換など）が好ましい。

50

【0287】

本発明によって増強することができる変異味調整タンパク質は、非保存的修飾（例えば、置換）を含む。本明細書中の「非保存的」修飾は、野生型残基と変異残基で1つまたは複数の物理的性質（疎水性、電荷、サイズ、および形状が含まれる）が有意に異なる修飾を意味する。例えば、極性残基から非極性残基への修飾またはその逆、正電荷の残基から負電荷の残基への修飾（またはその逆）、および巨大な残基から小さな残基への修飾（またはその逆）は、非保存的修飾である。例えば、より有意に影響を及ぼす置換を行うことができる（変化する領域中のポリペプチド骨格の構造（例えば、 α -ヘリックス構造または β -シート構造）；標的部位での分子の電荷または疎水性；または側鎖の嵩）。一般にポリペプチドの性質が最も変化すると予想される置換は、以下である：（a）親水性残基（例えば、セリルまたはトレオニル）を疎水性残基（例えば、ロイシル、イソロイシル、フェニルアラニル、バリル、またはアラニル）と置換すること（その逆）、（b）システインまたはプロリンを、任意の他の残基と置換すること（その逆）、（c）陽性側鎖を有する残基（例えば、リジル、アルギニル、またはヒスチジル）を陰性残基（グルタミルまたはアスパルチル）と置換すること（その逆）、または（d）嵩高い側鎖を有する残基（例えば、フェニルアラニン）を側鎖を持たない残基（例えば、グリシン）と置換すること（その逆）。1つの実施形態では、本発明で使用される変異味調整タンパク質は、少なくとも1つの非保存的修飾を有する。

10

【0288】

他の実施形態では、本発明の方法は、非ヒトタンパク質である味調整タンパク質（ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル、またはモルモット味調整タンパク質などであるが、これらに限定されない）を増強する工程を含む。

20

【0289】

他の例では、本方法は、食品組成物、薬学的組成物、または動物用組成物として式Iの化合物を投与する工程を含み、例えば、化合物は、約1重量%～約10重量%の濃度または約0.01mg～約10mg/mLの量である。

【0290】

本発明のさらなる態様は、味覚受容体細胞を上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物と接触させる工程を含む、味覚受容体細胞の脱分極を増強する方法である。例えば、式Iの化合物は、味覚受容体タンパク質の増強機構以外またはそれに加えた機構によって味覚受容体細胞の脱分極を増強することができる。本発明のこの態様の1つの実施形態では、本方法は、味覚受容体細胞を上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物と接触させる工程を含み、ここで、味覚受容体細胞は甘味を検出することができる。本発明の別の実施形態では、本方法は、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味覚受容体細胞の脱分極の増強に十分な量で被験体に投与する工程を含む。さらに、経口投与する場合、化合物を、唾液によって分散または希釈することができる。

30

【0291】

一例として、本発明は、味覚受容体細胞の脱分極を増強する方法であって、この味覚受容体細胞を上記に列挙した式Iの化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程、および味覚受容体細胞の脱分極を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%、約60%～約99%、あるいは約30%～約75%増強する工程を含む、方法に関する。別の実施形態では、本発明は、味覚受容体細胞の脱分極を増強する方法であって、タンパク質を上記に列挙した式Iの化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程、および味覚受容体細胞の脱分極を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%、50%～約99%、あるいは約20%～約60%増強する工程を含み、味覚受容体細胞が天然に存在する味調整

40

50

タンパク質である、方法に関する。別の実施形態では、本方法は、味覚受容体細胞を増強する方法であって、タンパク質を上記に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、または特定の化合物と接触させる工程、および味覚受容体細胞を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、約 50 % ~ 約 99 %、あるいは約 40 % ~ 約 80 % 増強する工程を含み、味覚受容体細胞がヒト味覚受容体細胞である、方法に関する。

【0292】

所望の増強度が得られる式 I の化合物の任意の量を使用することができる。例えば、式 I の化合物を約 0.1 μ M ~ 約 1,000 μ M の濃度で使用して、味覚受容体細胞を増強することができる。あるいは、約 1 μ M、50 μ M、または 100 μ M の式 I の化合物を使用して、味覚受容体細胞の脱分極を増強することができる。

10

【0293】

一定の実施形態では、約 0.001 ~ 100 mg/kg 体重/日、好ましくは約 0.01 ~ 約 25 mg/kg 体重/日に基づいた単回用量または 2 ~ 4 回に分割した 1 日量が適切である。in vivo で味覚受容体細胞を増強する場合、式 I の化合物を経口投与することが好ましい。

【0294】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約 0.00001 重量% ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0.0001 重量% ~ 約 2 重量%、あるいは 0.0001 重量% ~ 約 0.1 重量% の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、約 0.0001 重量% ~ 約 1 重量%、好ましくは約 0.0005 重量%、0.001 重量%、0.002 重量%、0.005 重量%、0.01 重量%、0.05 重量%、0.1 重量%、0.3 重量%、0.8 重量%、1.5 重量% の量を意図する。

20

【0295】

本発明のこの態様の 1 つの実施形態では、本方法は、味覚受容体細胞を上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物と接触させる工程を含み、ここで、味覚受容体細胞は甘み、苦味、酸味、塩味、または旨味を検出することができる。本発明の別の実施形態では、本方法は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を味覚受容体細胞の脱分極を増強するのに十分な量で被験体に投与する工程を含む。さらに、経口投与する場合、化合物を、唾液によって分散または希釈することができる。

30

【0296】

組成物

本発明はまた、式 I の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を含む種々の有用な組成物に関する。

【0297】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む食品に関する。好ましくは、食品は、甘味を示し、そして/または上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物によって増強することができる甘味剤を含む食品である。さらに、好ましい実施形態では、食品は、甘味を増強するのに十分な量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む。その甘味を増強するために 1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下の位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を添加することができる特定の甘味剤には、糖（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテーム、アセスルファム K、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタ

40

50

ーム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、およびN U T R A S W E E T (登録商標)が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。甘味を増強することが望まれる特定の食品には、ケーキ、クッキー、菓子(キャンディー、ガム、およびチョコレートなど)、クリーム、アイシング、アイスクリーム、パイ、およびパンが含まれるが、これらに限定されない。飲料である特定の食品には、ソフトドリンク、ジュースおよび他のフルーツドリンク、スポーツドリンク(G A T O R A D E (登録商標)など)、コーヒー、茶、アイ스티ー、コカ、アルコール飲料、およびK O O L - A I D (登録商標)が含まれる。

10

【0298】

1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を添加することができる特定の食品には、塩化カリウム、塩化アンモニウム、塩化ナトリウム(例えば、食卓塩)、塩化マグネシウム、ハライド塩、ナリギン、カフェイン、尿素、硫酸マグネシウム、アセトスルファム、アスピリン、安息香酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、硝酸カリウム、亜硝酸カリウム、硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、グルタミン酸カリウム、その生理学的に許容可能な塩の食品防腐剤、抗生物質、無糖チョコレート、カカオ豆、ヨーグルト、防腐剤、フレーバー増強剤、栄養補助食品、ゲル化剤、pH調整剤、栄養素、加工助剤、粘度付与剤、分散剤、安定剤、着色剤、着色希釈剤、固化防止剤、抗菌薬、補助乳化剤、膨張剤、界面活性剤、固化防止剤、栄養補給剤、アルカリ、酸、捕捉剤、剥皮剤、一般的な緩衝液、濃厚剤、クックアウトジュース保持剤、肉および肉製品の発色剤、家禽類および家禽類加工品の発色剤、ドウ品質改良剤、熟成剤、イーストフード、成形遅延剤、乳化剤、テキスチャライザー、結合剤、水矯正剤、多種多様且つ一般的な目的の食品添加物、錠剤成形助剤、灰汁剥離剤、洗剤、酸化剤、抗酸化剤、酵素、増量剤、殺真菌剤、ケーキミックス、コーヒー、茶、ドライミックス、非乳脂、塩、膠アジュバント、チーズ、堅果、肉および肉製品、家禽および家禽加工品、豚肉および豚肉加工品、魚および魚加工品、野菜および野菜加工品、果物および果物加工品、薫製品(肉、チーズ、魚、家禽類、および野菜など)、起泡剤、チューインガム中の咀嚼物質、ドウ強化剤、動物飼料、家禽類飼料、魚類飼料、豚用飼料、消泡剤、ジュース、リキュール、アルコールを含む物質または飲料、飲料(アルコール飲料およびノンアルコール炭酸飲料および/または非炭酸飲料が含まれるが、これらに限定されない飲料)、ホイップしたトッピング、食料品中の増量剤(デンプン、トウモロコシ固形物、ポリサッカリド、および他の高分子炭水化物が含まれるが、これらに限定されない)、アイシング、およびカリウム含有物質または金属含有物質などが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、甘味物質の約0.001重量%~約50重量%、好ましくは約0.1重量%~約10重量%、あるいは0.1重量%~約1重量%の範囲で存在することができる。本発明はまた、約1重量%~約20重量%、好ましくは約1重量%~約5重量%、約1重量%、3重量%、または4重量%の調製を意図する。

20

30

40

【0299】

他の実施形態では、食品は、液体食品(例えば、炭酸飲料)または固体食品(例えば、柑橘類;野菜;調味料または香味物質;ダイズ製品;魚加工品;肉および加工肉;乳製品;パンおよびケーキ;および菓子)である。

【0300】

食品は、式Iの化合物を、重量%ベースで約1%~約10%、1mLの食品あたり約0.01mg~約100mg、1グラムの食品あたり約0.01mg~約100mg、または約0.1mg/L~約100mg/L含むことができ、甘味物質を、10g/L~100g/Lで投与する。あるいは、食品は、式Iの化合物および甘味物質を含み、甘味物質を1:106~1:103の範囲の比で投与するか、式Iの化合物を含み、これを甘味物

50

質の 10^{-4} 重量% ~ 10^{-1} 重量% の範囲の量で投与する。

【0301】

他の例では、甘味物質が、糖、(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、N U T R A S W E E T (登録商標)、およびその混合物からなる群から選択されるように方法を行う。

10

【0302】

他の例では、食品は、上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および1つまたは複数の甘味物質を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。かかる甘味物質には、糖(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、N U T R A S W E E T (登録商標)、およびその混合物が含まれる。

20

【0303】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約 0.00001 重量% ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0.00001 重量% ~ 約 2 重量%、あるいは 0.00001 重量% ~ 約 0.1 重量% の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、食品の約 0.00001 重量% ~ 約 1 重量%、好ましくは約 0.00005 重量%、 0.0001 重量%、 0.0002 重量%、 0.0005 重量%、 0.001 重量%、 0.005 重量%、 0.01 重量%、 0.03 重量%、 0.08 重量%、 0.15 重量% の量を意図する。

30

【0304】

例えば、本発明の1つの実施形態は、改良されたコーラ飲料(C O K E (登録商標)またはP E P S I (登録商標)など)を含み、改良点は、1つまたは複数の式Iを含むことである。本発明のコーラ飲料を、コーラ濃縮物の炭酸水との混合によって調製することができる。典型的には、 250 mL の炭酸水あたり約 50 mL のコーラ濃縮物を添加する。コーラ濃縮物を、コーラフレーバー、カラメル色素、および任意にカフェインを含む水、1つまたは複数の甘味物質、1つまたは複数の式Iの化合物、および1つまたは複数の酸味成分の混合によって調製することができる。

40

【0305】

コーラフレーバーは、天然または人工のフレーバーのいずれかをいう。かかるコーラフレーバーは市販されている。市販のコーラフレーバーを利用可能である(例えば、International Flavor and Fragrances, Dayton, N. J. の Artificial - # 13573011 および Natural # K3559549)。市販のコーラフレーバーは、Tastemaker, Cincinnati, Ohio および Givaudan Roure, Clifton, N. J. から利用可能である。

50

【0306】

酸味成分は、飲料に酸味を提供する成分をいい、化学的または甘味側の味を軽減することによってフレーバプロフィールのバランスをとるために添加する。酸には、リンゴ酸、クエン酸、リン酸、またはその組み合わせが含まれ得る。

【0307】

甘味物質の例には、糖、(スクロース)、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど)、タウマチン、アスパルテム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- -ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A (登録商標)、E Q U A L (登録商標)、S W E E T ' N L O W (登録商標)、およびN U T R A S W E E T (登録商標)からなる群が含まれるが、これらに限定されない。スクロース、サッカリン、スクラロース、およびアスパルテムが好ましい。上記で考察されるように、本発明の組成物は、1つを超える甘味物質を含むことができる。例えば、本発明の食品は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップの両方、甘味物質としてスクロースおよびアスパルテムの両方、または甘味物質としてサッカリンおよびスクラロースの両方を含むことができる。

10

20

【0308】

例えば、コーラ濃縮物を、リン酸(75% Rhone - Poulenc)、クエン酸(無水物、ADM, Decatur, Ill.)、カフェイン(Mallinckrodt, Paris, Ky.)、カラメル色素(DS400, Sethness, Chicago, Ill.)、コーラフレーバー(SN018976, International Flavors and Fragrances, Dayton, N.J.)、スクロース、1つまたは複数の式Iの化合物、および水を混合することによって調製することができる。電磁攪拌機を使用して、全成分が溶解するまで(30~40分間)、濃縮物をブレンドする。50ミリリットルの濃縮物を250mLの炭酸水に添加して、コーラ飲料の調製を完了する。50ミリリットルのコーラ濃縮物は、典型的には、0.01~5mLのリン酸(好ましくは約0.01~1mL)、0.1~100gのスクロース(好ましくは、約1~10g)、約 1×10^{-6} g~10gの式Iの化合物(好ましくは約 1×10^{-3} g~1g)、約0.001g~0.1gのクエン酸(好ましくは約0.005~0.1g)、0.001~1gのカフェイン(好ましくは約0.01~0.1gのカフェイン)、0.01~5gのカラメルフレーバー(好ましくは約0.05~1g)、0.001~約10mLのコーラフレーバー(好ましくは約0.01~約2mL)を含む。

30

【0309】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、典型的には、約0.00001重量%~約50重量%、好ましくは約0.00001重量%~約2重量%、あるいは0.00001重量%~約0.1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、コーラ飲料の約0.00001重量%~約1重量%、好ましくは約0.00005重量%、0.001重量%、0.002重量%、0.005重量%、0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.3重量%、0.8重量%、1.5重量%の量を意図する。

40

【0310】

本明細書中に記載の方法の各実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味物質(すなわち、甘味を生じると考えられる作用因子)と種々の比率で使用することができる。例えば、本発明の組成物は、式Iの化合物を、味物質と比較して、約1:10⁶~約10:1のモル比で含むことができるか、約1:10⁵、約1:10⁴、約10:10³、約1:10²のモル比で投与す

50

ることができる。認識されるように、種々の範囲および量の式 I の化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。組成物はまた、甘味物質と比較して、 10^{-4} 重量% ~ 10^{-1} 重量% の式 I の化合物を含むことができる。

【0311】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、一食あたり約 0.001 mg ~ 約 10 g、好ましくは一食あたり約 0.01 mg ~ 約 5 g、あるいは一食あたり 0.05 mg ~ 約 1 g の範囲の量でコーラ飲料中に存在することができる。本発明はまた、一食あたり約 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、500 mg、1 g、2 g、5 g、および 8 g の式 I の化合物の量を含むコーラ飲料を意図する。

10

【0312】

所望の程度の甘味に増強する任意の量の式 I の化合物を使用することができる。例えば、式 I の化合物を、甘味を増強するために約 30 μ g / L ~ 約 1.5 g / L の濃度で使用する。あるいは、約 0.1 ~ 100 mg / L の濃度の式 I の化合物を使用して、甘味を増強することができる。0.1 mg / L と 100 mg / L との間の式 I の化合物が存在し、10 g / L と 100 g / L との間の甘味物質が存在することが意図される。例えば、組成物は、10 mg / L の味物質について 0.1 mg / L、1 mg / L、または 10 / L mg の式 I の化合物を含むことができる。あるいは、組成物は、50 mg / L の味物質について 0.5 mg / L、5 mg / L、または 50 mg / L の式 I の化合物を含むことができる。他の実施形態では、組成物は、100 g / L の味物質について 1 mg / L、10 mg / L、または 100 mg / L の式 I の化合物を含む。

20

【0313】

一定の実施形態では、改良された食品（コーラ飲料（例えば、C O K E（登録商標）または P E P S I（登録商標）など）は、先行技術のコーラ飲料と比較して、糖の量が減少するであろう。コーラ飲料の所望の甘味を維持するのに必要な糖の量が少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、約 60 % ~ 約 99 %、あるいは約 20 % ~ 約 50 % 減少するように本方法を実施することができる。したがって、より特定の実施形態では、甘味物質および 1 つまたは複数の式 I の化合物を含むコーラ飲料は、飲料の所望の甘味を維持するのに必要な糖の量を減少させる（10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 95 %、または約 60 % ~ 約 99 %、あるいは約 30 % ~ 約 70 % 減少させる）のに十分な量で 1 つまたは複数の式 I の化合物を含む。勿論、他の実施形態では、糖の必要量を、異なる程度に減少させることができる。

30

【0314】

さらに、本発明は、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を食品に添加する工程を含む、改良された食品を調製するプロセスに関する。一定の実施形態では、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 重量% ~ 約 25 重量%、約 1 重量% ~ 約 10 重量%、または約 5 重量%、10 重量%、または 15 重量% の量で食品に添加する。他の実施形態では、改良された食品は、甘味物質（例えば、スクロース）の量が減少する。

40

【0315】

別の実施形態では、本発明は、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む動物用食品に関する。1 つまたは複数の化合物は、好ましくは、動物用食品に関連する 1 つまたは複数の甘味を増強するのに十分な量である。動物用食品は当該分野で周知であり（例えば、米国特許第 6,403,142 号を参照のこと）、ドッグフード、キャットフード、およびラビットフードなどが含まれる。動物用食品はまた、家畜（ウシ、バイソン、ブタ、およびニワトリなど）の飼養に有用な食品であり得る。別の実施形態では、本発明の動物用食品組成物は、全ての成分が部分的に加水分解されており、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任

50

意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物をさらに含む、タンパク質またはタンパク質フラグメントを含む成分を含む固体低刺激性ペットフードである。

【0316】

さらに、本発明は、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を動物用食品に添加する工程を含む、改良された動物用食品を調製するプロセスに関する。一定の実施形態では、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約1重量%～約25重量%、約1重量%～約10重量%、または約5重量%、10重量%、または15重量%の量で動物用食品に添加する。

【0317】

1つの実施形態では、薬学的組成物は、1つの甘味物質を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、1つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、薬学的組成物は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテーム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、糖（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテーム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ- - ラクトン、エチルバニリン、バニリン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、およびN U T R A S W E E T（登録商標）から選択される甘味物質を含む。

【0318】

本明細書中に記載の組成物の各実施形態では、上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、甘味を生じると考えられる薬剤に対して種々の比で使用することができる。上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、約0.001重量%～約50重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、あるいは0.1重量%～約1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、食品の約1重量%～約20重量%、好ましくは約1重量%～約5重量%、約1重量%、3重量%、または4重量%を意図する。

【0319】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、典型的には、約0.00001重量%～約50重量%、好ましくは約0.0001重量%～約2重量%、あるいは0.0001重量%～約0.1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、食品の約0.0001重量%～約1重量%、好ましくは約0.0005重量%、0.001重量%、0.002重量%、0.005重量%、0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.3重量%、0.8重量%、1.5重量%の量を意図する。

【0320】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、味物質（すなわち、甘味を生じると考えられる作用因子）と種々の比率で使用することができる。例えば、本発明の組成物は、式Iの化合物を、味物質と比較して、約0.001：1～約10：1のモル比で式Iの化合物を含むことができるか、約0.01：1、約0.02：1、約0.05：1、約0.1：1、または約0.5：1のモル比で投与することができる。認識されるように、種々の範囲および量の式Iの化合物を使用することができ、好ましい場合、本明細書中に記載の各実施形態で修正する。

【0321】

上記の式Iの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合

10

20

30

40

50

物は、典型的には、一食あたり約 0.001 mg ~ 約 10 g、好ましくは一食あたり約 0.01 mg ~ 約 5 g、あるいは一食あたり 0.05 mg ~ 約 1 g の範囲の量で食品中に存在することができる。本発明はまた、一食あたり約 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、500 mg、1 g、2 g、5 g、および 8 g の式 I の化合物の量を含む食品を意図する。

【0322】

食品の甘味を、式 I の化合物によって、少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95%、約 60% ~ 約 99%、あるいは約 20% ~ 約 50% 増強することができる。したがって、より特定の実施形態では、組成物は、甘味物質、1 つまたは複数の食品成分、および 1 つまたは複数の式 I の化合物を含む食品を含む。ここで、1 つまたは複数の式 I の化合物は、食品によって得られる甘味を増強するのに十分な量で（少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95%、または約 60% ~ 約 99%、あるいは約 30% ~ 約 70%）存在する。勿論、他の実施形態では、甘味を異なる程度に増強することができる。

【0323】

所望の程度の甘味を増強する任意の量の式 I の化合物を使用することができる。例えば、式 I の化合物を、甘味を増強するために約 0.1 μ M ~ 約 5,000 μ M の濃度で使用する。あるいは、約 1 μ M、100 μ M、または 500 μ M の濃度の式 I の化合物を使用して、甘味を増強することができる。

【0324】

1 つの態様では、本発明は、上記定義の式 I の化合物（上記の任意の特定の実施形態、サブクラス、もしくは種が含まれる）および 1 つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。好ましい本発明の組成物は、1 つまたは複数の上記列挙の実施形態から選択される化合物および 1 つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物である。1 つまたは複数の上記の式 I の化合物または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む薬学的組成物を使用して、甘味増強以外の生物学的効果を発揮する 1 つまたは複数の活性成分を含む医薬品を処方することができる。

【0325】

1 つの実施形態では、薬学的組成物は、1 つの甘味物質を含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、1 つを超える甘味物質を含む。一定の実施形態では、薬学的組成物は、甘味物質としてスクロースおよびコーンシロップ、スクロースおよびアスパルテム、またはサッカリンおよびスクラロースを含む。別の実施形態では、薬学的組成物は、糖（スクロース）、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、左旋糖、ラクトース、ガラクトース、コーンシロップ、マロデキストリン、蜂蜜、糖アルコール（ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、マリトール、水素化デンプン加水分解物、およびマルチトールなど）、タウマチン、アスパルテム、アセスルファム K、サッカリン、スクラロース、グリチルリジン、アリタム、シクラマート、ステビオシド、ジヒドロカルコン、グルコン酸亜鉛、エチルマルトール、グリシン、イソマルト、噴霧乾燥甘草、グリチルリジン、グルコン酸ナトリウム、グルコノ - ラクトン、エチルパニン、パニン、S P L E N D A（登録商標）、E Q U A L（登録商標）、S W E E T ' N L O W（登録商標）、および N U T R A S W E E T（登録商標）から選択される甘味物質を含む。

【0326】

薬学的組成物は、好ましくは、生物学的効果を発揮する 1 つまたは複数の活性成分をさらに含む。かかる活性成分には、味増強以外の活性を有する医薬品および生物学的因子が含まれる。かかる活性成分は、当該分野で周知である。例えば、The Physician's Desk Reference を参照のこと。かかる組成物を、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack P

10

20

30

40

50

ublishing Co., Easton, Pa., U S A に記載の当該分野で公知の
手順にしたがって調製することができる。1つの実施形態では、かかる活性成分には、気
管支拡張薬、食欲抑制薬、抗ヒスタミン薬、栄養補給剤、緩下薬、鎮痛薬、麻酔薬、制酸
薬、 H_2 -受容体アンタゴニスト、抗コリン作動薬、止瀉薬、緩和薬、鎮咳薬、制吐薬、
抗菌薬、抗細菌薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤、去痰薬、抗炎症薬、解熱薬、およびその混
合物が含まれる。本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数の上記の式 I の化合物または
任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物；苦味を有する活性成分；お
よび任意に1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアを含むことができる。

【0327】

別の実施形態では、活性成分は、解熱薬および鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセ
トアミノフェン、またはアスピリン）；緩下薬（例えば、フェノールフタレインジオクチ
ルナトリウムスルホサクシナート）；食欲抑制剤（例えば、アンフェタミン、フェニルプ
ロパノールアミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、またはカフェイン）；制酸薬（例
えば、炭酸カルシウム）；抗喘息剤（例えば、テオフィリン）；抗利尿薬（例えば、塩酸
ジフェノキシラート）；鼓腸に有効な薬剤（例えば、シメチコン）；片頭痛薬（例えば、
酒石酸エルゴタミン）；精神薬理薬（例えば、ハロペリドール）；鎮痙剤または鎮静剤（
例えば、フェノバルビトール）；抗運動亢進剤（例えば、メチルドーパまたはメチルフェ
ニダート）；精神安定薬（例えば、ベンゾジアゼピン、ヒドロキシメプロプラマートま
たはフェノチアジン）；抗ヒスタミン剤（例えば、アステミゾール、クロロフェニラミン
マレアート、ピリダミンマレアート、ドキシラミンスクシナート、プロモフェニラミンマ
レアート、フェニルトロキサミンシトラート、塩酸クロロシクリジン、マレイン酸フェニ
ラミン、および酒石酸フェニダミン）；充血除去剤（例えば、塩酸フェニルプロパノ
ールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリン
、二酒石酸フェニルプロパノールアミン、およびエフェドリン）； H_2 -受容体遮断薬（例
えば、プロパノロール）；アルコール離脱のための薬剤（例えば、ジスルフィラム）；鎮
咳薬（例えば、ベンゾカイン、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水
素酸塩、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、および塩酸クロフェジアノール）；フ
ッ素補給剤（例えば、フッ化ナトリウム）；局所抗生物質（例えば、テトラサイクリンま
たはクレオチン）；コルチコステロイド補給剤（例えば、プレドニゾンまたはプレドニ
ロン）；甲状腺腫形成のための薬剤（例えば、コルヒチンまたはアロプリノール）；抗癰
瘍薬（例えば、フェニトインナトリウム）；脱水症のための薬剤（例えば、電解質補給剤
）；防腐剤（例えば、セチルピリジニウムクロリド）；NSAID（例えば、アセトアミ
ノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、またはその塩）；胃腸管活性成分（例えば、
ロペラミドおよびファモチジン）；種々のアルカロイド（例えば、リン酸コデイン、硫酸
コデイン、またはモルヒネ）；微量元素補給剤（例えば、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、炭
酸カルシウム、酸化マグネシウム、ならびに他のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属
塩）；ビタミン；イオン交換樹脂（例えば、コレスチラミン）；コレステロール抑制物質
および脂質低下物質；抗不整脈薬（例えば、N-アセチルプロカインアミド）；および去
痰薬（例えば、グアイフェネシン）からなる群から選択される。

【0328】

特に望ましくない味を有する活性物質には、抗菌薬（シプロフロキサシン、オフロキサ
シン、およびペフロキサシンなど）；抗癰瘍薬（ゾニサミドなど）；マクロライド系抗生
物質（エリスロマイシンなど）；ラクタム系抗生物質（ペニシリンおよびセファロスポ
リンなど）；向精神活性物質（クロルプロマジンなど）；活性物質（スルピリンなど）；
および潰瘍に有効な薬剤（シメチジンなど）が含まれる。

【0329】

別の実施形態では、薬学的組成物は、1つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任
意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、およびグリシン、L-アラニ
ン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-シスチン、L-グルタミン酸、L-グル
タミン、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L-メチオニ

10

20

30

40

50

ン、L - オルニチン、L - フェニルアラニン、L - プロリン、L - セリン、L - トレオニン、L - トリプトファン、L - チロシン、L - バリン、クレアチン、およびその混合物からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含む。

【0330】

別の実施形態では、薬学的組成物は、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物；甘味増強以外の活性を示す生物学的活性成分；およびグリシン、L - アラニン、L - アルギニン、L - アスパラギン酸、L - シスチン、L - グルタミン酸、L - グルタミン、L - ヒスチジン、L - イソロイシン、L - ロイシン、L - リジン、L - メチオニン、L - オルニチン、L - フェニルアラニン、L - プロリン、L - セリン、L - トレオニン、L - トリプトファン、L - チロシン、L - バリン、クレアチン、およびその混合物からなる群から選択されるアミノ酸などの少なくとも1つのアミノ酸を含む。

10

【0331】

本発明の薬学的組成物は、その意図する目的を達成するのに適切な任意の形態であり得る。しかし、好ましくは、組成物は、口腔内または経口で投与することができる組成物である。あるいは、薬学的組成物は、経口噴霧または鼻内噴霧であり得る。

【0332】

本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の有利な影響を受けることができる任意の動物への投与に適切な任意の形態であり得る。かかる動物で最も先に挙げられるのはヒトであるが、本発明はそれに制限されることを意図しない。他の適切な動物には、イヌ科動物、ネコ科動物、イヌ、ネコ、家畜、ウマ、ウシ、およびヒツジなどが含まれる。本明細書中で使用される場合、動物用組成物は、非ヒト動物に適切な薬学的組成物をいう。かかる動物用組成物は、当該分野で公知である。

20

【0333】

本発明の薬学的調製物を、公知の方法（例えば、従来の混合、顆粒化、ドラジェ作製、溶解、または凍結乾燥プロセス）を使用して製造することができる。したがって、経口用の薬学的調製物を、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、任意に得られた混合物を磨砕し、必要に応じて適切な助剤の添加後に顆粒混合物を加工して、錠剤またはドラジェコアを得ることができる。

30

【0334】

薬学的賦形剤は、当該分野で周知である。適切な賦形剤には、充填剤（サッカリド（例えば、ラクトースまたはスクロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース調製物）など）および/またはリン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム））ならびに結合剤（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンを使用したデンプンペーストなど）が含まれる。必要に応じて、崩壊剤（上記デンプンおよびカルボキシメチル - デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸、またはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）など）を添加することができる。助剤は、上記全て、流速調節剤（flow - regulating agents）および潤滑剤（例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、またはその塩（ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムなど）、ならびに/またはポリエチレングリコールである。必要に応じて胃液に耐性を示す適切なコーティングを使用してドラジェコアを提供する。この目的のために、サッカリド濃縮液を使用することができる。これは、任意に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含むことができる。胃液に耐性を示すコーティングを生成するために、適切なセルロース調製物の溶液（アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチル - セルロースフタレートなど）を使用する。例えば、活性化合物の用量の組み合わせを識別または

40

50

特徴づけるために、染料または色素を錠剤またはドラジェコーティングに添加することができる。

【0335】

経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒など）、溶解補助剤および乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレン グリコール、ジメチルホルムアミドなど）、油類（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物を含むことができる。

10

【0336】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤（例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム（aluminum metahydroxide）、ペントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにその混合物など）を含むことができる。

【0337】

さらなる実施形態では、本発明は、甘味物質、1つまたは複数の式Iの化合物、および1つまたは複数の生物学的活性成分を含むチュアブル錠に関する。チュアブル錠は当該分野で公知である。例えば、米国特許第4,684,534号および同第6,060,078号（それぞれ、その全体が参考として援用される）を参照のこと。任意の種類の医薬品（好ましくは苦味のある薬物、天然の植物抽出物、または他の有機化合物）をチュアブル錠中に含めることができる。より好ましくは、ビタミン（ビタミンA、ビタミンB、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンC、ビタミンE、およびビタミンKなど）；天然の植物抽出物（Sohgunjung-tang抽出物、Sipchundaebo-tang抽出物、およびエゾウコギ抽出物など）；有機化合物（ジメンヒドリナート、メクリジン、アセトアミノフェン、アスピリン、フェニルプロパノールアミン、およびセチルピリジニウムクロリドなど）；または胃腸薬（乾燥水酸化アルミニウムゲル、ドンペリドン、可溶性アズレン、L-グルタミン、およびヒドロタルサイトなど）をコア内に含めることができる。

20

30

【0338】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質および1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む経口崩壊性組成物に関する。経口崩壊性錠剤は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第6,368,625号および同第6,316,029号（それぞれ、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【0339】

別の実施形態では、本発明は、さらに、甘味物質および1つまたは複数の上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む経鼻組成物に関する。鼻内噴霧は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第6,187,332号を参照のこと。鼻内噴霧への1つまたは複数の式Iの化合物の添加により、鼻内噴霧組成物に関連する不快な味の経験を軽減することができる。非限定的な例として、本発明の鼻内噴霧組成物は、水（95～98重量%など）、クエン酸塩（0.02Mクエン酸陰イオン～0.06Mクエン酸陰イオン）、式Iの化合物、および任意にリン酸塩（0.03Mリン酸塩～0.09Mリン酸塩など）を含む。

40

【0340】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質、水および/または唾液活性化発泡性顆粒（制御可能な発泡率を有するものなど）、ならびに上記の式Iの化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む固体投薬形態に関する。発泡性組成

50

物は、薬学的に活性な化合物をさらに含むことができる。発泡性薬学的組成物は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第 6,649,186 号（その全体が参考として援用される）を参照のこと。発泡性組成物を、医薬品、動物、園芸、家庭、食物、調理、殺虫剤、農業、化粧品、除草、産業、清掃、菓子、および香味物質で 사용할ことができる。式 I の化合物を含む発泡性組成物を組み込んだ処方物は、さらに、当業者が選択することができる 1 つまたは複数のさらなるアジュバントおよび / または有効成分（フレーバー、希釈剤、色素、結合剤、充填剤、界面活性剤、崩壊剤、安定剤、圧縮ビヒクル、および非発泡性崩壊剤が含まれる）を含むことができる。

【0341】

別の実施形態では、甘味物質および上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含み、崩壊することができるフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物に関する。かかるフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物を、例えば、迅速に崩壊する投与形態（例えば、1 秒～3 分以内に崩壊する投与形態）またはゆっくり崩壊する投与形態（例えば、3～15 分以内に崩壊する投与形態）として構成することができる。

【0342】

示した崩壊時間を、例えば、異なる崩壊特性または溶解性を有するマトリックス形成ポリマーの使用によって上記範囲に設定することができる。したがって、対応するポリマー成分の混合により、崩壊時間を調整することができる。さらに、水がマトリックス内に「引き込まれ」、それにより、マトリックスによって内部が押し開けられる崩壊剤が公知である。結果として、本発明の一定の実施形態は、崩壊時間を調整するためのかかる崩壊剤を含む。

【0343】

フィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物での使用に適切なポリマーには、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール（例えば、MOWIOL（商標））、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、セルロースエーテル（エチルセルロース）、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレート、ならびに上記ポリマーの誘導体および共重合体が含まれる。

【0344】

一定の実施形態では、本発明のフィルム形状またはウェファ形状の薬学的組成物の厚さは、好ましくは $5\ \mu\text{m}$ ～ $10\ \text{mm}$ 、好ましくは $30\ \mu\text{m}$ ～ $2\ \text{mm}$ 、特に好ましくは $0.1\ \text{mm}$ ～ $1\ \text{mm}$ である。薬学的調製物は、円形、長円形、楕円形、三角形、四角形、多角形であり得るが、任意の丸みを帯びた形状でもあり得る。

【0345】

別の実施形態では、本発明は、甘味物質、ガム基剤処方物を取り囲むコーティング中に含まれる薬物もしくは薬剤、および甘味増強量の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む組成物に関する。好ましくは、コーティングは、全生成物の少なくとも 50 重量%を含む。中心を咀嚼するにつれて、薬物または薬剤が唾液中に放出される。例えば、米国特許第 6,773,716 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）は、ガム基剤処方物を取り囲むコーティング中に含まれる適切な薬物または薬剤を開示している。1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、コーティングの調製で 사용할ことができる。任意に、組成物は、高密度の甘味料および適切なフレーバーをさらに含むことができる。渋味または苦味を有し得る一定の薬物または薬剤に関して、甘味増強剤を処方物に添加することによって、さらに一層味の良い処方物（薬物が含まれる）を得ることができることが見出された。これに関して、例えば、その粉末形態の薬物が苦いか不快な味であり得る場合でさえ、本発明のコーティングとして使用されるマトリックス（増強剤が含まれる）により、許容可能な医学的性質を有する生成物が得られる。上記の式 I の化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物は、典型的には、約 0.001 重量%～約 50 重量%、好ましくは約 0.1 重量%～約 1

10

20

30

40

50

0 重量%、あるいは 0.1 重量% ~ 約 1 重量% の範囲で存在することができる。本発明はまた、薬学的組成物の約 1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 約 5 重量%、約 1 重量%、3 重量%、または 4 重量% を意図する。

【0346】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、典型的には、約 0.00001 重量% ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0.0001 重量% ~ 約 2 重量%、あるいは 0.0001 重量% ~ 約 0.1 重量% の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、薬学的組成物の約 0.0001 重量% ~ 約 1 重量%、好ましくは約 0.0005 重量%、0.001 重量%、0.002 重量%、0.005 重量%、0.01 重量%、0.05 重量%、0.1 重量%、0.3 重量%、0.8 重量%、1.5 重量% の量を意図する。

10

【0347】

さらに別の実施形態では、本発明は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物をガム基剤処方物を取り囲むコーティングに添加する工程を含む、ガム基剤処方物を取り囲むコーティング中に含まれる薬物または薬剤を含む改良された組成物の調製プロセスに関する。式 I の化合物を、種々の量（約 30%、50%、75%、80%、もしくは 90%、または約 10% ~ 約 90% など）で添加することができる。他の実施形態では、式 I の化合物は、約 1% ~ 約 30% で存在する。

【0348】

さらなる実施形態では、甘味物質および上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および適切なキャリアを含むエアゾール投与に適切な薬学的組成物に関する。エアゾール組成物は、薬学的活性成分をさらに含むことができる。エアゾール組成物は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第 5,011,678 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。非限定的な例として、本発明のエアゾール組成物は、医学的有効量の薬学的に活性な物質、1 つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および生体適合性噴射剤（（ヒドロ/フルオロ）カーボン噴射剤など）を含むことができる。

20

【0349】

一定の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、約 0.001 mg ~ 約 1000 mg の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、約 0.01 mg ~ 約 10 mg の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む。

30

【0350】

別の実施形態では、本発明の組成物は、上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、調整タンパク質の甘味の増強に十分な量で含む。一例として、本発明は、上に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物を、味調整タンパク質を少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95% または約 50% ~ 約 99% あるいは約 10% ~ 約 40% 増強するのに十分な量で含む薬学的組成物または動物用組成物である。別の実施形態では、本発明は、味調整タンパク質を上 に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程およびタンパク質を少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95% または約 50% ~ 約 99% あるいは約 20% ~ 約 60% 阻害する工程を含み、味調整タンパク質は天然に存在する味調整タンパク質である甘味調整タンパク質を増強する方法に関する。別の実施形態では、本発明は、タンパク質を上 に列挙した式 I の化合物、または任意の特定のサブクラス、および特定の化合物と接触させる工程およびタンパク質を少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 95% または約 50% ~ 約 99% あるいは約 20% ~ 約 40% 阻害する工程を含み、タンパク質は天然に存在するヒト味調整タンパク質であ

40

50

る甘味調整タンパク質を増強する方法に関する。

【0351】

別の実施形態では、本発明は、1つまたは複数の栄養素、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物、および任意に1つまたは複数のキャリアを含む栄養組成物に関する。望ましくない味を有する栄養組成物の例には、栄養失調、外傷、手術、クローン病、腎臓病、高血圧症、および肥満などの治療、運動能力の増進、筋肉増強、または一般的な健康問題もしくは先天性の代謝異常（フェニルケトン尿症）のための経腸栄養生成物が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。特に、かかる栄養処方物は、苦味、金属味、または後味を有する1つまたは複数のアミノ酸を含むことができる。かかるアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンのL型異性体からなる群から選択される必須アミノ酸が含まれるが、これらに限定されない。さらに、本発明は、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を栄養組成物に添加する工程を含む、改良された栄養組成物の調製プロセスに関する。一定の実施形態では、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約1重量%～約50重量%、または約5重量%、10重量%、もしくは15重量%の量で栄養組成物に添加する。

10

【0352】

別の実施形態では、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む歯科衛生組成物に関する。歯科衛生組成物は当該分野で公知であり、練り歯磨き、含嗽剤、ブランクリス、デンタルフロス、歯痛緩和剤（Anbesol（商標）など）などが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。

20

【0353】

さらに、本発明は、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を歯科漂白組成物に添加する工程を含む、改良された歯科衛生組成物の調製プロセスに関する。一定の実施形態では、1つまたは複数の式Ⅰの化合物を、約0.001重量%～約50重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、好ましくは0.1重量%～約1重量%の量で歯科衛生組成物に添加する。

30

【0354】

上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、典型的には、約0.00001重量%～約50重量%、好ましくは約0.00001重量%～約2重量%、あるいは0.00001重量%～約0.1重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、歯科衛生組成物の約0.00001重量%～約1重量%、好ましくは約0.00005重量%、0.0001重量%、0.0002重量%、0.0005重量%、0.001重量%、0.005重量%、0.01重量%、0.03重量%、0.08重量%、1.5重量%の量を意図する。

【0355】

別の実施形態では、本発明は、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む化粧品に関する。例えば（しかし、これらに制限されない）、上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を含む化粧品は、フェイスクリーム、リップスティック、およびリップグロスなどであり得る。本発明の他の適切な組成物には、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物をさらに含むCHAPSTICK（登録商標）またはBURT'S BEESWAX（登録商標）リップバームなどのリップバームが含まれる。

40

【0356】

さらに、本発明は、1つまたは複数の上記の式Ⅰの化合物、または任意の特定の下位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を化粧品に添加する工程を含む、改良された化粧

50

品の調製プロセスに関する。一定の実施形態では、1つまたは複数の上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、約 1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 約 5 重量%、または約 1 重量%、2 重量%、もしくは 3 重量%の量で化粧品に添加する。

【0357】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物を、典型的には、約 0.00001 重量% ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0.0001 重量% ~ 約 2 重量%、あるいは 0.0001 重量% ~ 約 0.1 重量%の範囲の量で存在することができる。本発明はまた、化粧品の約 0.0001 重量% ~ 約 1 重量%、好ましくは約 0.0005 重量%、0.001 重量%、0.002 重量%、0.005 重量%、0.01 重量%、0.05 重量%、0.1 重量%、0.3 重量%、0.8 重量%、1.5 重量%の量を意図する。

10

【0358】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の活性を、当該分野で公知の多数の方法を使用して化合物を試験することによって決定することができる。例えば、*in vivo* 味アッセイの使用によって甘味を増強する化合物の能力を評価することができる。

【0359】

上記の式 I の化合物、または任意の特定の低位集団、サブクラス、もしくは特定の化合物の活性を、下記のアッセイを用いて決定することもできる。

20

【0360】

化合物の調製方法

式 I の化合物を、以下の説明で概説した方法にしたがって合成することができる。本発明で用いる化合物を、当該分野で公知の手順を使用して合成することができる。

【0361】

以下の一般的スキームは、本発明の化合物を調製するために使用することができる合成方法を説明する。1つのプロセスでは、式 I の化合物を、スキーム 1 (G^1 は、N または S であり、X はハロゲン (プロモ基など) であり、A は S または O であり、n は 0 と 4 との間であり、 R^4 は、 NO_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルから選択され、 G^3 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、上記定義のとおりである) に示すように、適切な有機溶媒中で適切な任意に置換されたチオフェン、ピロール、イミダゾール、またはチアゾールハライドを適切なヒドロキシピリジンまたはチオピリジンと縮合することによって調製することができる。

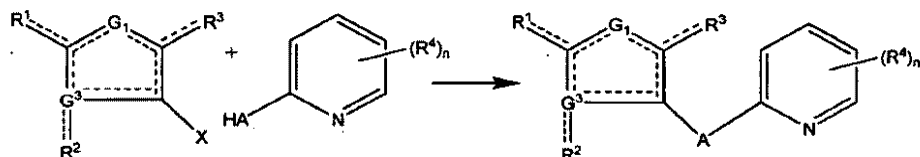
30

【0362】

スキーム 1

【0363】

【化 47】



40

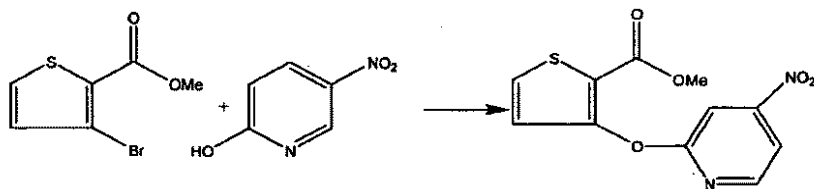
例えば、スキーム 2 にしたがって、本反応を使用して、メチル 3 - プロモチオフェン - 2 - カルボキシラートを 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジンと反応させることによって、実施例 3 の化合物を調製することができる。

【0364】

スキーム 2

【0365】

【化 4 8】



スキーム 3 に従って、実施例 8 の化合物を、1 - エチル - 2 - メチル、4 - ニトロ - 5 - プロモイミダゾールおよび 2 - チオ - 5 - クロロピリジンと反応させることによって調製することができる。

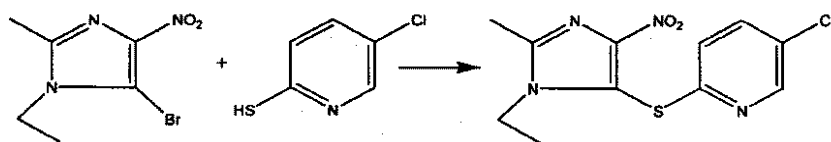
10

【0366】

スキーム 3

【0367】

【化 4 9】



さらなる例として、スキーム 4 (G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、上記定義のとおりであり、 R^5 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意に置換されたフェニルから選択され、 R^6 は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、X はハロゲン、好ましくは臭素である) にしたがって、式 I の化合物 (式中、 R^1 および R^2 は、 G_3 および炭素原子が R^1 と結合して、複素環を形成する) を、適切な溶媒を含む反応媒体中で - ハロアルデヒドまたはケトンのアミノ複素環との直接縮合によって調製することができる。

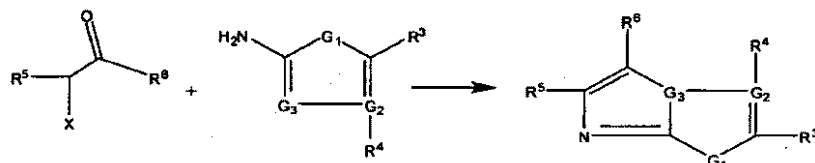
20

【0368】

スキーム 4

【0369】

【化 5 0】



30

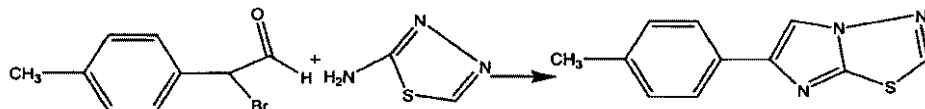
例えば、スキーム 5 にしたがって、実施例 5 の化合物を、2 - アミノチアジアゾールのプロモ - ベンズアルデヒドとの反応によって調製することができる。

【0370】

スキーム 5

【0371】

【化 5 1】



40

さらなる例として、スキーム 6 (G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、上記定義のとおりであり、X はハロゲン、好ましくは臭素であり、 Q_1 および Q_2 は、S または O から独立して選択され、n は 0 ~ 4 であり、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルケニル、または任意に置換されたフェニルである) にしたがって、式 I の化合物 (式中、 R^3 はエーテルまたはチオエーテルである) を、適切な有機溶媒中の適切な任意に置換されたチオフエン、ピロール、イミダゾール、またはチアゾールの適

50

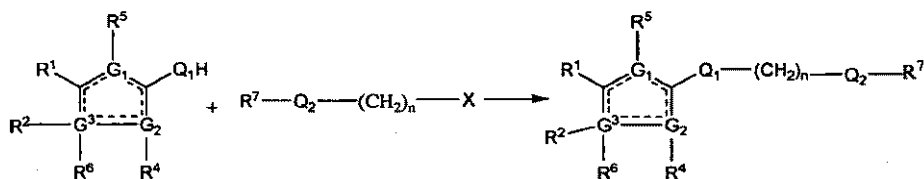
切なアルキルハライドとの反応によって調製することができる。反応混合物を加熱し、濾過して、所望の生成物が得られる。

【 0 3 7 2 】

スキーム 6

【 0 3 7 3 】

【 化 5 2 】



10

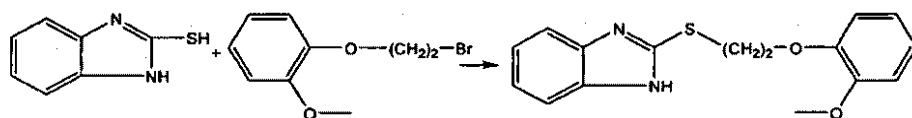
例えば、スキーム 7 にしたがって、実施例 2 の化合物を、反応媒体中での 2 - チオール - アミノベンゾジチオンの 1 : 1 の直接縮合によって 1 工程で調製することができる。

【 0 3 7 4 】

スキーム 7

【 0 3 7 5 】

【 化 5 3 】



20

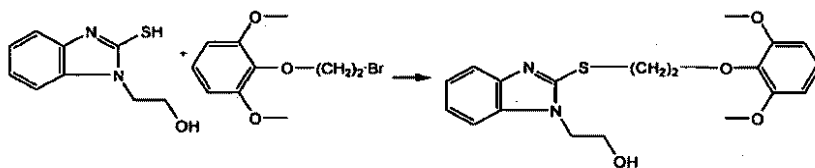
スキーム 8 で説明するように、実施例 7 の化合物を、この方法によって調製することもできる。

【 0 3 7 6 】

スキーム 8

【 0 3 7 7 】

【 化 5 4 】



30

スキーム 9 にしたがって、式 I の化合物（式中、 R^3 は $=N-CH_2-(C=Q)-R^7$ であり、Q は S または O から選択され、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルケニルである）を、適切な有機溶媒中でのイソチオシアナートまたはイソシアナートのイミンとの反応によって調製することができる。混合物を減圧下で保持し、所望の生成物を反応混合物から沈殿させる。次いで、濾別し、乾燥させて、オフホワイトの固体を得た。

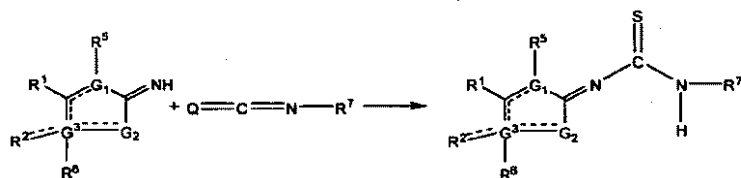
40

【 0 3 7 8 】

スキーム 9

【 0 3 7 9 】

【 化 5 5 】



50

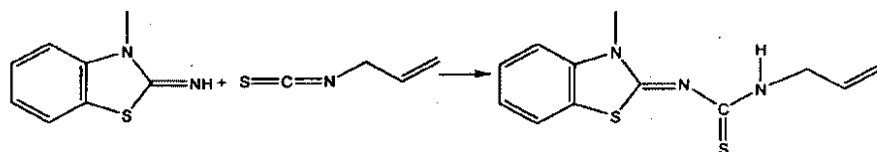
特に、スキーム 10 にしたがって、実施例 10 の化合物を、アリルイソチオシアナートおよび 1 - イミノ - 化合物から調製する。

【0380】

スキーム 10

【0381】

【化 56】



10

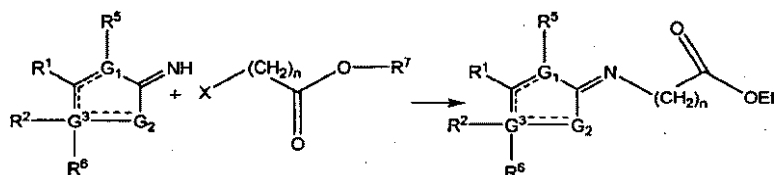
スキーム 11 にしたがって、式 I の化合物（式中、 R^3 は $=N-(CH_2)_n-(C=O)-OR^7$ （式中、 n は 0 ~ 4 であり、 R^7 は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルケニルである）である）を調製することができる。

【0382】

スキーム 11

【0383】

【化 57】



20

イミノオ（iminio）化合物およびハロアルキルエステルを、適切な有機溶媒中で短時間共に加熱する。次いで、内容物を冷却し、材料を沈殿させる。次いで、冷却した材料を濾過する。

【0384】

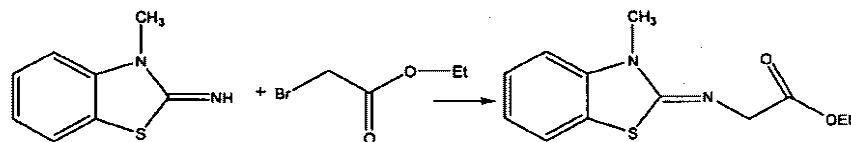
スキーム 12 にしたがって、本方法を使用して、エチル 2 - プロモアセタートのイミノオチオメチル化合物との反応によって実施例 1 の化合物を調製することができる。

【0385】

スキーム 12

【0386】

【化 58】



30

同様に、本方法の他の化合物を、販売者から得て、当業者によって調製することができる。出発物質は市販されているか、当業者が出発物質を調製することができる。

40

【0387】

以下の例は、本発明の方法、化合物、および組成物の一例であり、これらに制限されない。以下に列挙した各化合物を、カタログ会社（Aldrich Rarechem Lib、Aldrich Sigma、AsInEx、Bionet、Biotech Corp.、Brandon/Berlex、Calbiochem、ChemBridge、Comgenex West、Foks H、G. & J. Research、IBS、ICN Biochemicals、Institute for Chemotherapy、IF Ltd.、Kodak、Lederle Labs、Ligand-CGX、Maybridge PRI、Menai Organics、Menai/Neurocrine、MicroSource、MPA Chemists、Mybrgd

50

/ ONYX、PRI - Peakdale、RADIANT、Receptor Research、RGI、Rhone - Poulenc、SPECS / BioSPECS / SYNTHESIA、T. Glinka、Tripos Modern、VWR、Zaleska、Zelinksy / Berlex、Aeros、およびChemica) から入手した。従来の精製手順 (HPLC など) を使用して、化合物を精製した。化合物の同一性を、HPLC および質量分析を使用して確認した。通常遭遇し、当業者に明らかな他の適切な修飾ならびに種々の条件およびパラメーターの適合は、本発明の精神および範囲内である。

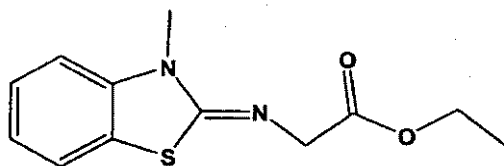
【実施例】

【0388】

(実施例1) エチル 2 - (3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3H) - イリデンアミノ) アセタート

【0389】

【化59】



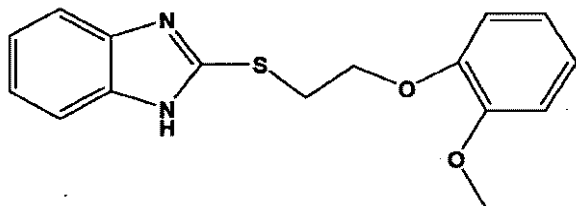
分子式: $C_{12}H_{14}N_2O_2S$; m/z : 251 (M + H, 実測値), 250 (計算値)。

【0390】

(実施例2) 2 - (2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1H - ベンズイミダゾール

【0391】

【化60】



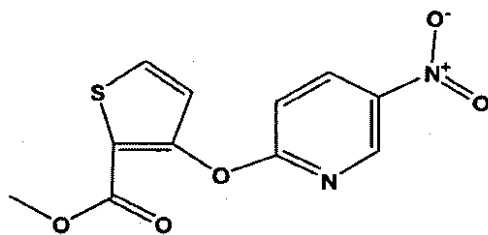
分子式: $C_{16}H_{15}N_2O_2S$; m/z : 301, (M + H, 実測値), 300 (計算値)。

【0392】

(実施例3) メチル 3 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) チオフェン - 2 - カルボキシラート

【0393】

【化61】



分子式: $C_{11}H_8O_5N_2S$; m/z : 281 (M + H, 実測値), 280 (計算値)

10

20

30

40

50

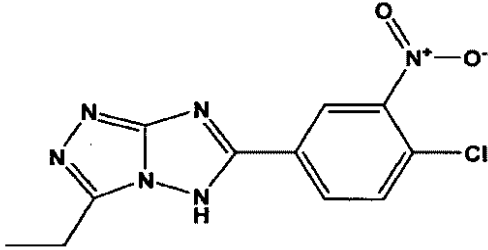
。

【 0 3 9 4 】

(実施例 4) 6 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 3 - エチル - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

【 0 3 9 5 】

【 化 6 2 】



10

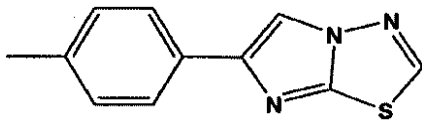
分子式 : $C_{11}H_9N_6O_2Cl$; m/z : 292 (計算値) 。

【 0 3 9 6 】

(実施例 5) 6 - p - トリルイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール

【 0 3 9 7 】

【 化 6 3 】



20

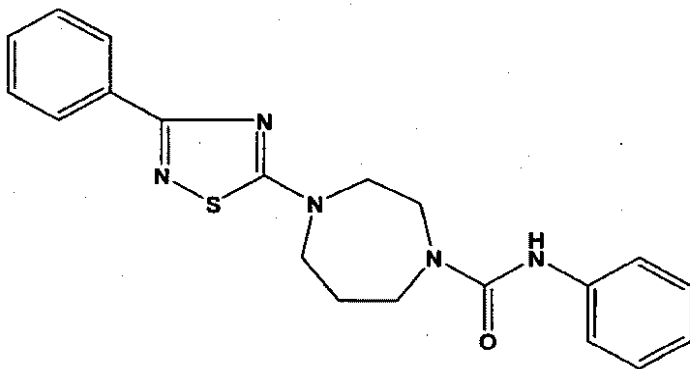
分子式 : $C_{11}H_9N_3S$; m/z : 216 ($M+H$, 実測値) , 215 (計算値) 。

【 0 3 9 8 】

(実施例 6) N - フェニル - 4 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド

【 0 3 9 9 】

【 化 6 4 】



30

分子式 : $C_{20}H_{21}ON_5S$; m/z : 379 (計算値) 。

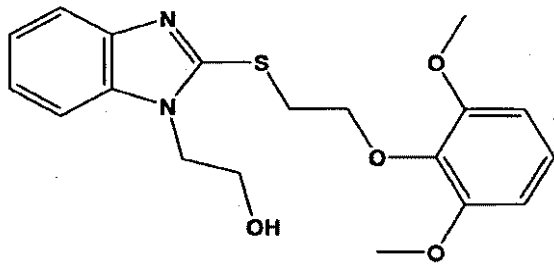
【 0 4 0 0 】

(実施例 7) 2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) エチルチオ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノール

【 0 4 0 1 】

40

【化 6 5】



分子式：C₁₉H₂₂O₂N₄S；m/z：374（計算値）。

10

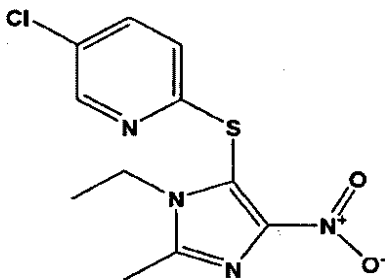
【0402】

（実施例 8）

1 - エチル - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルチオ) イミダゾール

【0403】

【化 6 6】



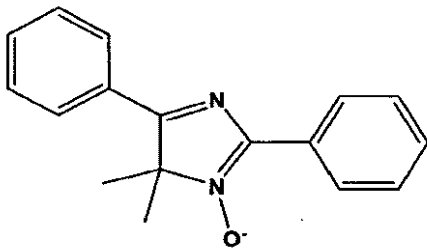
20

分子式：C₁₁H₁₁O₂ClS；m/z：298（計算値），299（M + H，実測値）。

（実施例 9）2，4 - ジフェニル - 5，5 - ジメチルイミダゾール - 1 - オキシド

【0404】

【化 6 7】



30

分子式：C₁₇H₁₆N₂O；m/z：264（計算値）。

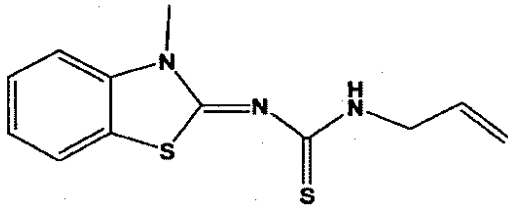
【0405】

40

（実施例 10）1 - アリル - 3 - (3 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - (3H) - イリデン) チオ尿素

【0406】

【化 6 8】



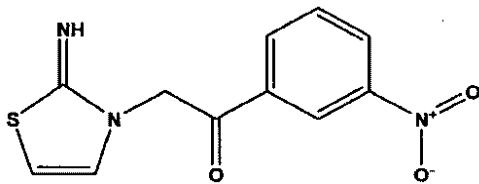
分子式：C₁₂H₁₃N₃S₂；m/z：264（M+H，実測値），263（計算値） 10

【0407】

（実施例11）2-（2-イミノチアゾール-3（2H）-イル）-1-（3-ニトロフェニル）エタノン

【0408】

【化 6 9】



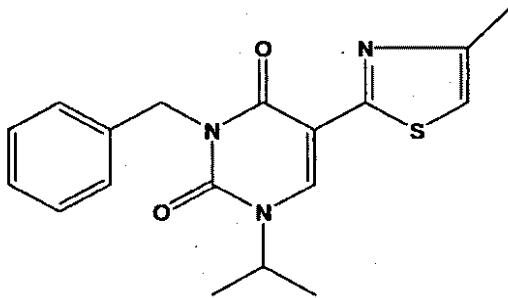
分子式：C₁₁H₉N₃O₃；m/z：263（計算値）。 20

【0409】

（実施例12）4-フェニル-2-（ピロリジン-1-イルメチル）フタラジン-1（2H）-オン

【0410】

【化 7 0】



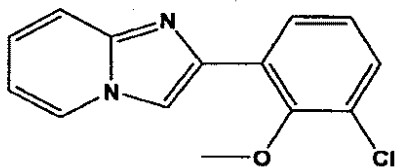
分子式：C₁₈H₁₉N₃O₂S；m/z：341（計算値）。 30

【0411】

（実施例13）2-（3-クロロ-2-メトキシフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン 40

【0412】

【化 7 1】



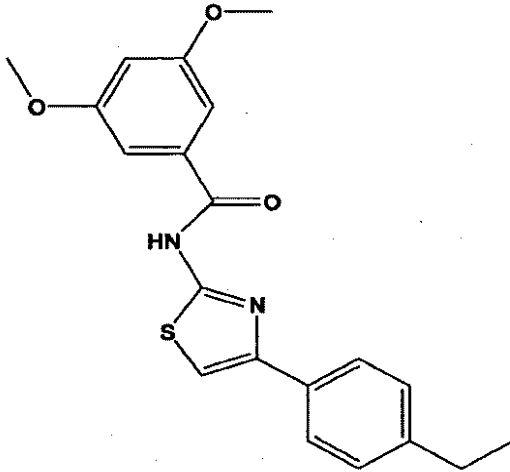
分子式：C₁₄H₁₁N₂OCl ; m / z : 258 (計算値)。

【 0 4 1 3 】

(実施例 1 4) N - (4 - (4 - エチルフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメトキシベンズアミド

【 0 4 1 4 】

【 化 7 2 】



10

20

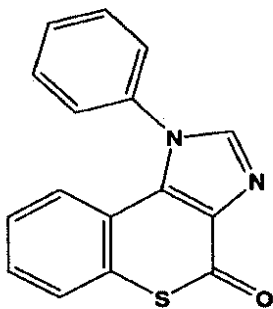
分子式：C₂₀H₂₀N₂O₃S ; m / z : 368 (計算値)。

【 0 4 1 5 】

(実施例 1 5) 1 - フェニルチオクロメノ [4 , 3 - d] イミダゾール - 4 (1 H) - オン

【 0 4 1 6 】

【 化 7 3 】



30

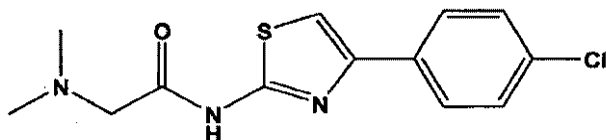
分子式：C₁₆H₁₀N₂OS ; m / z : 278 (計算値)。

【 0 4 1 7 】

(実施例 1 6) N - (4 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド

【 0 4 1 8 】

【 化 7 4 】



40

分子式：C₁₃H₁₄N₃OSCl ; m / z : 295 (計算値)。

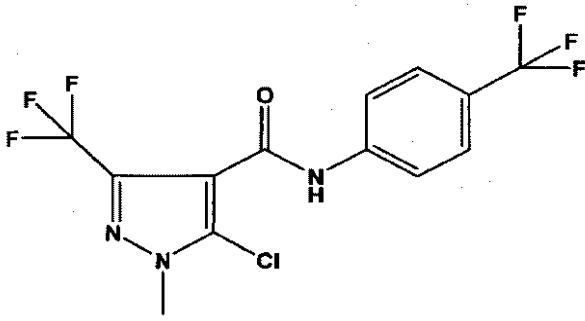
【 0 4 1 9 】

(実施例 1 7) 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

50

【 0 4 2 0 】

【 化 7 5 】



10

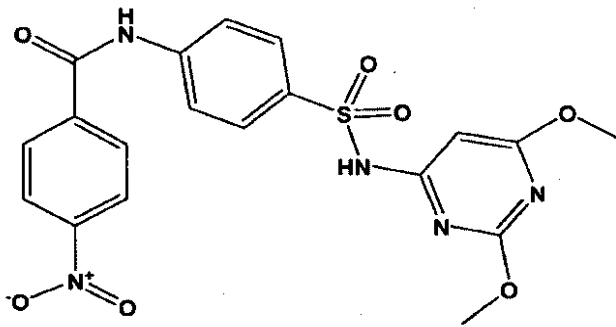
分子式：C₁₃H₈F₆N₃OCl；m/z：371（計算値）。

【 0 4 2 1 】

（実施例 18）N - （ 4 - （ （ 2 , 6 - ジメトキシピリミジン - 4 - イル ） アミノ ）
スルホニル）フェニル） - 4 - ニトロベンズアミド

【 0 4 2 2 】

【 化 7 6 】



20

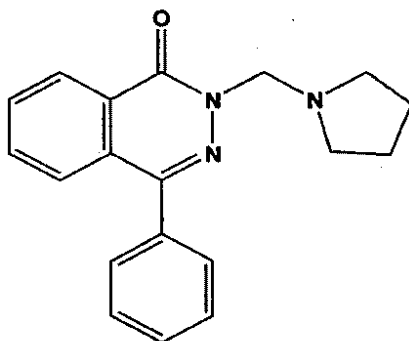
分子式：C₁₉H₁₇N₅O₇S；m/z：461（実測値），459（計算値）。

【 0 4 2 3 】

（実施例 19）4 - フェニル - 2 - （ ピロリジン - 1 - イルメチル ） フタラジン - 1 （ 30
2 H ） - オン

【 0 4 2 4 】

【 化 7 7 】



40

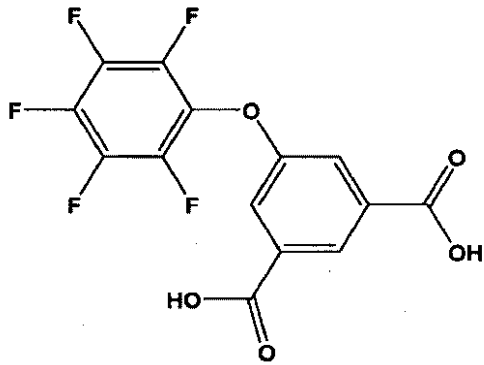
分子式：C₁₉H₁₉N₃O；m/z：305（計算値）。

【 0 4 2 5 】

（実施例 20）5 - （ ペルフルオロフェノキシ ） イソフタル酸

【 0 4 2 6 】

【化 7 8】



10

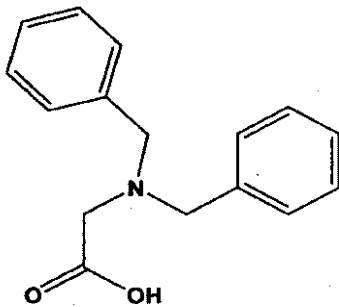
分子式：C₁₄H₅F₅O₅；m/z：348（計算値）。

【0427】

（実施例 21）2 - （ジベンジルアミノ）酢酸

【0428】

【化 7 9】



20

分子式：C₁₅H₁₇O₂N；m/z：255（計算値）。

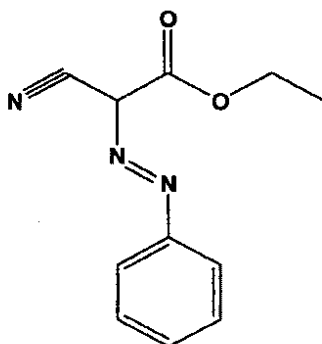
【0429】

（実施例 22）エチル 2 - シアノ - 2 - （フェニルジアゼニル）アセタート

30

【0430】

【化 8 0】



40

分子式：C₁₁H₁₁N₃O₂；m/z：217（計算値）。

【0431】

選択した化合物の活性

TRPM5 は、味覚機構の一部であるイオンチャネルである。このイオンチャネルは、味の変換に不可欠であることが示されている。Perez ら、Nature Neuroscience 5：1169 - 1176（2002）；Zhang ら、Cell 112：293 - 301（2003）。TRPM5 が味覚機構に必要な部分であるので、その活性の増強によって特定の味覚を増強することができる。

50

【0432】

味は、味物質と呼ばれる溶解した分子およびイオンに応答する能力である。ヒトは、味蕾に凝集した味覚受容体細胞を使用して味を検出する (Kinnamon, S. C. TINS 11: 491-496 (1988))。味物質は、味覚受容体細胞の細胞膜上の特異的受容体に結合し、それにより、細胞膜全体の電圧が変化する。細胞膜全体の電圧の変化により、細胞の電位が脱分極または変化する。これにより、シグナルが感覚ニューロンに伝達されて脳に戻る。

【0433】

TRPM5は、イオンチャネルの一過性受容器電位 (TRP) ファミリーのメンバーである。イオンチャネルは、細胞膜中に孔を形成し、イオンを一方から他方へ通過させる膜貫通タンパク質である (B. Hille (Ed), 1992, Ionic Channels of Excitable Membranes 2nd ed., Sinauer, Sunderland, Mass. に概説)。多数のチャネルが、特定の刺激に応答して開く「ゲート」を有する。例として、電位開口型チャネルは膜全体の電位の変化に応答し、機械的開口型チャネルは膜の機械的刺激に応答し、リガンド開口型チャネルは特定の分子の結合に応答する。種々のリガンド開口型チャネルは、細胞外因子 (神経伝達物質 (伝達物質開口型チャネル) など) または細胞内因子 (イオン (イオン開口型チャネル) またはヌクレオチド (ヌクレオチド開口型チャネル) など) に応答して開口することができる。さらに他のイオンチャネルは、他のタンパク質 (Gタンパク質 (Gタンパク質共役受容体またはGPCR) など) との相互作用によって調整される。

10

20

【0434】

ほとんどのイオンチャネルは、1つの支配的なイオン種の透過を媒介する。例えば、ナトリウム (Na^+) チャネル、カリウム (K^+) チャネル、塩素 (Cl^-) チャネル、およびカルシウム (Ca^{2+}) チャネルが同定されている。TRPM5は非選択的1価陽イオンチャネルと特徴づけられている一方で (Prawittら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100: 15166-71 (2003))、生理学的に主にナトリウム (細胞外液中の最も豊富な陽イオン) を伝達すると考えられる。

【0435】

TRPM5は、ホスホリパーゼCに共役した受容体経路の刺激およびIP3媒介性 Ca^{2+} 放出によって活性化されると考えられる。このチャネルの開口は、 Ca^{2+} レベルの上昇に依存する。Hofmann et al., Current Biol. 13: 1153-1158 (2003)。このチャネルの活性化により、TRCが脱分極し、それにより、伝達物質が放出され、一次味覚神経線維が励起する。Huangら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 104: 6436-6441 (2007)。

30

【0436】

蛍光画像化プレートリーダー (fluorescent imaging plate reader) (FLIPR) にて生細胞中のヒトTRPM5イオンチャネルの活性を測定した。アッセイの基本 (図1中に示す) は、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) の活性化によって起こるイオンチャネルのカルシウム依存性活性化である。適切なアゴニストによるGPCR活性化により、細胞内 Ca^{2+} イオン濃度が一過性に増加し、それにより、イオンチャネルが開口し、 Na^+ イオンが取り込まれる。この流入により、細胞の膜電位が変化し、これを、電位依存性 (膜電位) 蛍光色素由来の蛍光シグナルの変化としてモニタリングすることができる。アッセイの実証を、図2に示す。これは、プラスミドおよび偽プラスミドコントロールを含む細胞についての蛍光応答 (励起530nm / 発光565nm) 対時間の軌跡を示す。全細胞は内因性ムスカリン性GPCRアゴニストであるカルバコールに対する Ca^{2+} 応答が得られ (左のパネル)、プラスミドを含む細胞のみが膜電位色素応答についての急なピークを示した (右のパネル)。

40

【0437】

スクリーニングアッセイのために、ヒトTRPM5遺伝子をクローン化し、HEK293細胞に入れ、安定な高発現クローンをスクリーニングに使用した。細胞を、標準培地中

50

にて37℃で成長させた。スクリーニングの前日に、細胞をフラスコから取り出し、384ウェルクリアボトムプレートに添加した(20μL/ウェル中に8K細胞)アッセイ当日に、20μLの膜電位色素(Part No. R8123, Molecular Devices Corp.)を細胞に添加し、色素を37℃で1時間細胞に取り込ませた(負荷した)。色素負荷セルプレートを、試験化合物ならびにポジティブコントロール(完全阻害)およびネガティブコントロール(非阻害)を含む第2の384ウェルプレートと共にFLIPR中に入れた。10μLの溶液を化合物プレートからセルプレートに添加することによってアッセイを開始した。このプロセス中、全ウェルについて、連続的蛍光読み取りを同時に行った。化合物溶液の添加後、チップを自動で洗浄し、TRPM5(内因性プリングPCRのアゴニスト)を活性化するための3μM ATPの刺激溶液をセルプレートの全ウェルに添加した。応答の高さを計算し、ネガティブコントロールウェルに対する阻害率または増強値を試験サンプルについて計算した。結果の例を、図3の左上のグラフに示す。

10

【0438】

上記と同一の細胞を使用した個別の細胞プレートに対して2つのカウンタースクリーンアッセイを行った。カルシウムカウンタースクリーンでは、細胞にカルシウム感受性色素(Calcium3 Dye, Part no. 8090, Molecular Devices Corp.)を負荷し、ATPによって刺激して、GPCR媒介性カルシウム活性化工程を遮断する化合物をチェックした。このアッセイの結果の例を、図3の左下のグラフに示す。KClカウンタースクリーンでは、細胞をATPの代わりに10mM KClで刺激して、非特異的イオンチャネル遮断薬または増強剤による膜電位応答を阻害する化合物をチェックした。結果の例を、図3~5に示す。低濃度のATP(Gタンパク質共役受容体リガンド)での実施例1~3、5、10、および18の化合物による選択的増強TRPM5活性を、図4に示す。図4の左のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイによって測定した、hTRPM5-HEK293細胞における膜電位についてのATP濃度-効果関数に及ぼす30マイクロモルの本発明の化合物の添加の増強効果を示す。右のグラフは、本明細書中に記載の蛍光アッセイによって測定した、hTRPM5-HEK293細胞における細胞内カルシウムについてのATP濃度-効果関数に及ぼす30マイクロモルの本発明の化合物の添加の効果の欠如を示す。

20

【0439】

図5は、実施例1~3、5、10、および18の化合物によるTRPM5活性の選択的増強を示す。特に、増強は、低濃度のATPで最も顕著である。

30

【0440】

他で示さない限り、以下の表中のデータを、上記の3つのアッセイを使用して決定し、10μMでの阻害率データを示す。刺激または増強は、負の阻害として示す。

【0441】

【表 1】

実施例番号	TRPM5活性	カルシウム カウンタースクリーン	KCl カウンタースクリーン
1	-139	-18	10
2	-136	19	-3
3	-113	11	17
4	-101	13	-32
5	-100	23	7
6	-98	-69	16
7	-95	-15	-4
8	-76	-22	7
9	-73	-15	17
10	-73	0	1
11	-68	-12	21
12	-62	-5	3
13	-57	9	-10
14	-55	10	-101
15	-48	-22	-9
16	-23	-25	-9
17	-16	4	-25

10

【0442】

(実施例23) 電気生理学的結果

20

標準的なホールセル記録を、ヒトTRPM5で安定にトランスフェクトしたHEK393細胞から得た。内部溶液は、135mMグルタミン酸セシウム、10mM HEPES、2mM MgATP、5mM CaCl₂、および10mM EGTAを含んでいた。外部溶液は、20mM HEPESでpH7.2に緩衝化したHBSS (Gibco)であった。PCLampソフトウェアを使用したMulticlamp 700B増幅器を使用して電流を記録した；1kHzでフィルタリングし、5kHzでサンプリングした。保持電位は-80mVであった。単一(single)におけるTRPM5電流を、細胞内カルシウム透析(無カルシウム)によって活性化し、1Hzで-80~80mVの200msランプを使用してサンプリングした。電流振幅を、-80mVおよび80mVで測定し、時間に対してプロットした。図6は、TRPM5トランスフェクション細胞を、化合物への細胞の曝露を迅速にオンおよびオフすることができるようにフロースルーチャンバーに適用した10μMの実施例10の化合物で処理した場合のTRPM5電流の刺激を示す。図6の左のグラフは、カルシウムの非存在下での化合物の適用によって電流の活性化は認められないことを示す。図6の中央のグラフは、300nmの他の最適以下のカルシウム濃度の化合物に応答した巨大な5nA超の電流(+80mV)を示す。右端のグラフは、30μmのカルシウムの化合物の曝露によって活性化された電流を示す。30μMの化合物によってTRPM5電流はさらに刺激されるが、300nM Ca++ほど劇的ではない。本質的に、化合物はTRPM5応答を通常の場合よりも低い弱いCa++シグナルにするようである。非トランスフェクション偽HEK細胞では有意な電流は認められなかったことに留意のこと(示さず)。

30

40

【0443】

ここに本発明を完全に説明しているが、当業者は、本発明の範囲またはその任意の実施形態に影響を及ぼすことなく広範および等価な範囲の条件、処方物、および他のパラメーター内でこれを行うことができると理解するであろう。本明細書中に引用された全ての特許および刊行物は、その全体が本明細書中で参考として完全に援用される。

【図 2】

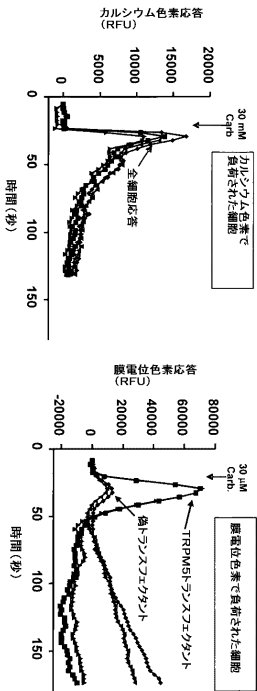


FIG. 2

TRPM5 FLIPR応答の生成

カルバコール ⇄ M1 GPCR ⇄ $[Ca^{++}]$ ⇄ TRPM5 ⇄ $[Na^{+}]$ ⇄ 膜電位色素

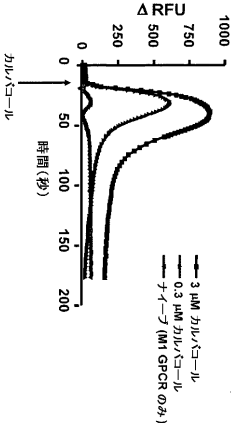


FIG. 1

【図 1】

【図 4】

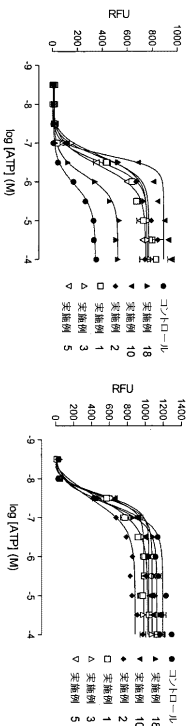


FIG. 4

【図 3】

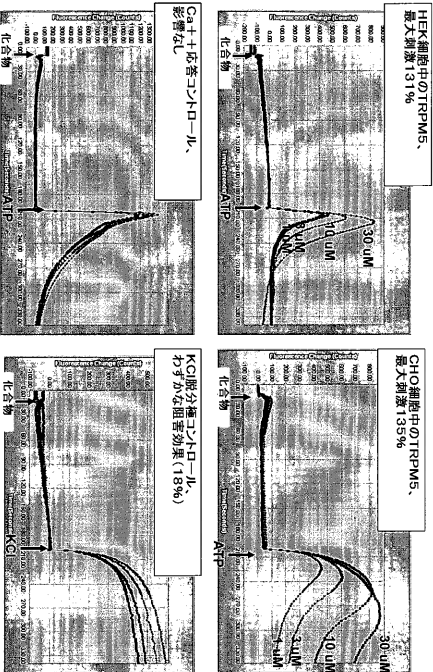


FIG. 3

ホーセル生理学研究室は、実施例10を使用して可逆的なTRPM5電流増強を示す

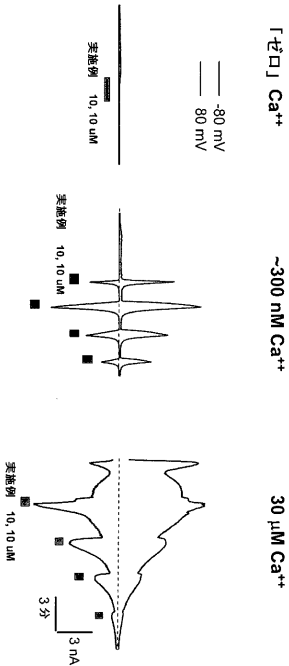


FIG. 6

【図 6】

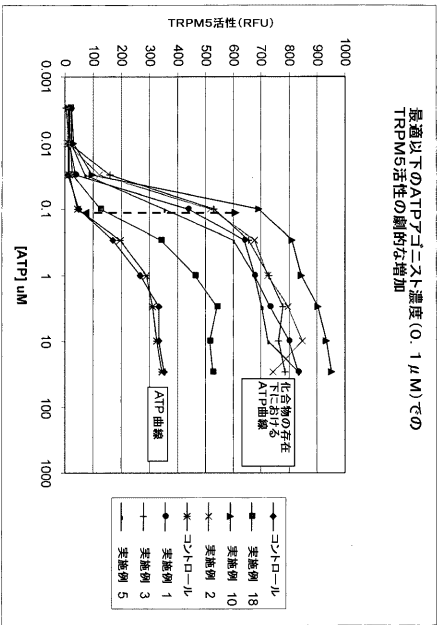


FIG. 5

【図 5】

hTRPM5-HEK293細胞におけるhTRPM5電流の増強

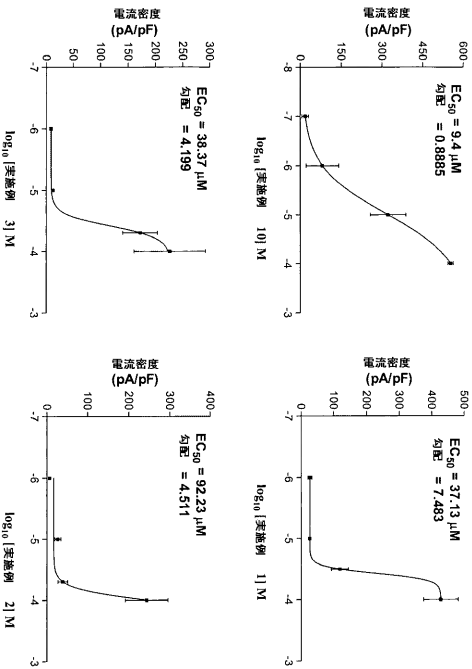


FIG. 7

【図 7】

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/18511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A01N 43/78(2006.01) USPC: 514/367 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/367 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/0045953 (Tachdjian et al.) 02 March 2006 (02.03.2006)	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 23 August 2008 (23.08.2008)		Date of mailing of the international search report 12 SEP 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Sreeni Padmanabhan Telephone No. 571-272-0629

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 6 3
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	4 C 0 7 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 9	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	4 C 0 7 6
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 2 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	4 C 2 0 6
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 233/56 (2006.01)	C 0 7 D 233/56	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/40	
C 0 7 D 277/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 5 E	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 277/42	
C 0 7 D 277/42 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 1 1	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 D	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	C 0 7 D 239/52	
C 0 7 D 239/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 2 3 L 1/03	
A 2 3 L 1/03 (2006.01)	A 2 3 L 2/00 C	
A 2 3 L 2/60 (2006.01)		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アトワル , カーナイル エス .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 4 , ペニントン , ワン ハンターズ リッジ
ロード

(72)発明者 ブライアント , ロバート ダブリュー .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0 , プリンストン , セイヤー ドライブ 1 3
3

- (72)発明者 バカジ, イボナ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 1 2 , クランベリー, ホープ バレー ドライブ
1 3
- (72)発明者 パルマー, ロイ カイル
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 1 2 , クランベリー, ブレーナード ドライブ
2 1
- (72)発明者 セルネ, ロク
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6 , プレーンズボロ, レーベンス クレスト
ドライブ 3 8 1 6

F ターム(参考) 4B017 LC02 LK06 LL02 LL09
4B035 LC01 LG04 LK03 LK19 LP21
4B047 LB08 LG05 LG06 LG13 LG14 LP02
4C033 AD07 AD15 AD17
4C050 AA01 BB06 CC06 EE05 FF02 FF05 GG01 HH01
4C063 AA01 BB01 BB02 BB08 CC25 CC28 CC62 CC67 CC92 DD10
DD12 DD29 EE01 EE10
4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL01 PP01
4C071 AA01 AA07 BB02 CC02 CC21 DD40 EE15 FF04 GG01 HH08
JJ01 LL01 LL10
4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 DD10 EE12 FF05 GG01 HH02 UU01
UU10
4C076 BB01 DD67T FF52
4C086 AA02 AA03 BC17 BC36 BC38 BC39 BC41 BC42 BC54 BC82
BC84 CB03 CB05 CB26 CB27 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01
MA04 NA09 ZC61
4C206 AA02 AA03 DA37 FA08 HA12 MA01 NA09 ZC61