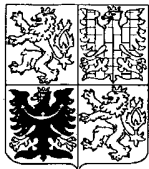


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.1998 17.02.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/97701 1999/38190**
(33) Země priority: **JP JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/JP99/01210**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/52937**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3730

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 5/075

A 23 L 1/236

(71) Přihlašovatel:

AJINOMOTO CO., INC., Tokyo, JP;

(72) Původce:

**Amino Yusuke, Kawasaki-shi, JP;
Yuzawa Kazuko, Kawasaki-shi, JP;
Takemoto Tadashi, Kawasaki-shi, JP;
Nakamura Ryoichiro, Kawasaki-shi, JP;**

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Aspartyl-dipeptidové esterové deriváty

(57) Anotace:

Nové aspartyl-dipeptidové esterové deriváty včetně svých solí s vynikající sladivostí použitelné jako sladidla, kterými jsou 1-methylester N-[N-[3-(3-methyl-4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu a 1-methylester N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu a sladidla a další výrobky s obsahem těchto nových derivátů. Použitím těchto látek je možno vyrábět nízkokalorické sladidlo vyznačující se zvláště vynikající sladivostí ve srovnání s běžnými sladidly.

CZ 2000 - 3730 A3

Aspartyldipeptidové esterové deriváty

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových aspartyldipeptidových esterových derivátů, sladidel a výrobků jako jsou sladké potraviny, které obsahují uvedená sladidla jako účinné složky.

Dosavadní stav techniky

V posledních letech vystoupily do popředí, spolu se zvyšováním úrovně stravování z hlediska zdravé výživy, obezita způsobená nadměrným příjmem cukru a nemoci doprovázené obezitou. Je tedy zapotřebí vyvinout nízkokalorické sladidlo, které cukr nahradí. Jako sladidlo, které se v přítomnosti široce používá, má vynikající vlastnosti z hlediska bezpečnosti a chuti aspartam. Problémem je však v tomto případě stabilita. V dokumentu WO 94/11391 se uvádí, že deriváty, ve kterých se do aminoskupiny kyseliny asparagové tvořící aspartam zavede alkylová skupina, značně zlepšují sladivost a mírně zlepšují stabilitu. Uvádí se, že nejlepší sloučenina popisovaná v tomto dokumentu je 1-methylester N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu, který obsahuje jako alkylovou skupinu 3,3-dimethylbutyl a jehož sladivost je více než 10 000 násobná. V tomto dokumentu se popisují deriváty aspartamu, do kterých bylo zavedeno dvacet typů substituentů kromě skupiny 3,3-dimethylbutyl, přičemž se uvádí, že jejich sladivost je méně než 2500 násobná. Jsou také ukázány deriváty, v nichž je jako alkylová skupina použita skupina 3-(substituovaný fenyl)propyl. Uvádí se však, že sladivost 1-methylesteru N-[N-(3-fenylpropyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu je 1500 násobná a sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu je 2500 násobná.

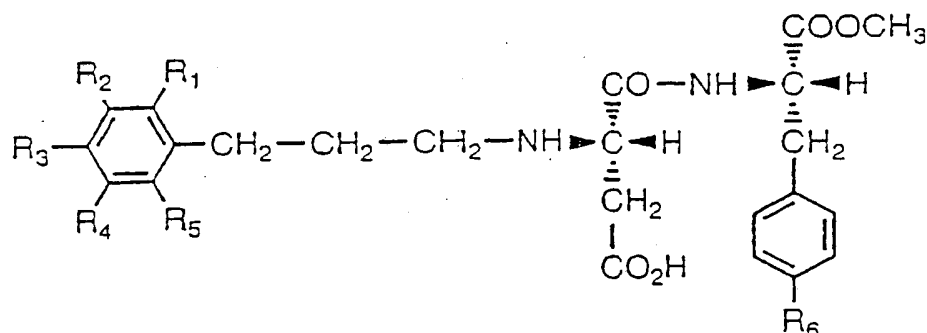
Tyto sladivosti jsou tedy daleko menší než sladivost (která je 10 000 násobná) 1-methylesteru N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu.

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy poskytnutí nových
5 aspartyldipeptidových esterových derivátů, které mají vynikající bezpečnost a které mají sladivost stejnou nebo vyšší než je sladivost 1-methylesteru N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu a nízkokalorické sladidlo obsahující tuto sloučeninu jako účinnou látku.

10 Podstata vynálezu

Pro vyřešení těchto problémů syntetizovali autoři vynálezu několik derivátů aspartamu, ve kterých jsou do aminové skupiny kyseliny asparagové tvořící deriváty aspartamu zavedeny různé 3-
15 -(substituovaný fenyl)propylové skupiny použitím cinnamaldehydu s různými substituenty na 3-fenylpropionaldehyd s různými substituenty, které z nich mohou snadno odvodit prekurzorové aldehydy, a zjistili jejich sladivou schopnost. Autoři vynálezu zjistili, že nové sloučeniny mají sladivost daleko vyšší nejen vzhledem k 1-
-methylesteru N-[N-(3-fenylpropyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu,
20 u kterého se uvádí, že má sladivost 1500 násobnou (WO 94/11391), ale také vzhledem k 1-methylesteru N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu, u kterého se uvádí 10 000 násobná sladivost, a že zvláště sloučeniny následujícího obecného vzorce (1) mají vynikající vlastnosti jako sladidla. Tato zjištění jsou základem
25 předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález (nárok 1) je zaměřen na nové aspartyldipeptidové esterové deriváty (včetně sloučenin ve formě soli) obecného vzorce (1):



(2)

kde

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku (H),
 10 hydroxylovou skupinu (OH), alkoxylovou skupinu (OR; například
 skupinu methoxy, ethoxy, propoxy apod.) s 1 až 3 atomy uhlíku,
 alkylovou skupinu (R; například skupina methyl, ethyl, propyl
 apod.) s 1 až 3 atomy uhlíku a hydroxyalkoxylovou skupinu
 (například $O(CH_2)_2OH$ nebo $OCH_2CH(OH)CH_3$) s 2 nebo 3
 15 atomy uhlíku, nebo skupiny R_1 a R_2 , nebo R_2 a R_3 tvoří spolu
 skupinu methylenedioxy (OCH_2O), přičemž skupiny R_4 , R_5 a R_1
 nebo R_3 , které netvoří skupinu methylenedioxy, znamenají
 nezávisle na sobě jakékoli substituenty uvedené výše pro
 skupiny R_1 , R_3 , R_4 , popřípadě R_5 , za předpokladu, že případ,
 20 kde skupiny R_1 až R_5 znamenají všechny atomy vodíku a případ,
 kde skupina R_2 znamená methoxy a skupina R_3 znamená
 hydroxylovou skupinu a případ, kde skupina R_4 znamená
 methoxy a skupina R_3 znamená hydroxylovou skupinu, jsou
 vyloučeny, R_6 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou
 25 skupinu, a R_7 znamená substituent zvolený ze skupiny methyl
 (CH_3), ethyl (CH_2CH_3), isopropyl ($CH(CH_3)_2$), n-propyl
 ($CH_2CH_2CH_3$), a t-butyl ($C(CH_3)_3$).

Podrobný popis vynálezu

Mezi nové aspartyldipeptidové esterové deriváty podle vynálezu patří sloučeniny vzorce (1) a jejich soli.

Aminokyseliny tvořící tyto deriváty jsou s výhodou L-isomery,
5 protože ty se vyskytují v přírodě.

Co se týče sloučenin podle předkládaného vynálezu, jsou s výhodou zahrnuta zvláště následující provedení:

[1] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 je substituent zvolený z hydroxylové skupiny, skupiny alkoxy obsahující od 1 do 3 atomů
10 uhlíku, skupiny alkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a skupiny hydroxyalkoxy obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, skupiny R_1 , R_2 , R_4 a R_5 jsou nezávisle substituent zvolený z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, skupiny alkoxy obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, skupiny alkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a skupiny hydroxyalkoxy
15 obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, nebo skupiny R_1 a R_2 , nebo R_2 a R_3 spolu tvoří skupinu methylendioxy (OCH_2O), kde skupiny R_4 , R_5 a R_1 nebo R_3 , které nevytvářejí skupinu methylendioxy, znamenají nezávisle na sobě jakékoli substituenty uvedené výše pro skupiny R_1 , R_3 , R_4 a R_5 , R_6 je atom vodíku nebo hydroxylová skupina a R_7 je
20 substituent zvolený ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl a t-butyl.

[2] Sloučeniny vzorce (1) kde R_3 znamená atom vodíku, skupiny R_1 , R_2 , R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě substituent zvolený z hydroxylové skupiny, skupiny alkoxy obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,
25 skupiny alkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a skupiny hydroxyalkoxy obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, nebo R_1 a R_2 , nebo R_2 a R_3 společně tvoří skupinu methylendioxy (OCH_2O), přičemž skupiny R_4 , R_5 a R_1 nebo R_3 , které nejsou součástí skupiny methylendioxy, znamenají nezávisle na sobě jakékoli substituenty
30 uvedené výše pro skupiny R_1 , R_3 , R_4 a R_5 , skupina R_6 znamená atom

vodíku nebo hydroxylovou skupinu a R_7 je substituent zvolený ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl a t-butyl.

[3] Sloučeniny vzorce (1) kde skupina R_3 znamená hydroxylovou skupinu, skupiny R_1 , R_2 , R_4 a R_5 znamenají substituent zvolený
5 z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, skupiny alkoxy obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, skupinu alkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a skupinu hydroxyalkyloxy obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, nebo skupiny R_1 a R_2 , nebo R_2 a R_3 spolu tvoří skupinu methylenedioxy (OCH_2O), kde R_4 , R_5 , a R_1 nebo R_3 , které netvoří skupinu
10 methylenedioxy, nezávisle znamenají jakýkoli ze substituentů uvedených výše pro skupinu R_1 , R_3 , R_4 a R_5 , R_6 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a R_7 je substituent zvolený ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl a t-butyl.

[4] Sloučeniny vzorce (1) kde skupina R_2 znamená hydroxylovou
15 skupinu, R_3 je skupina methoxy, R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a skupina R_7 znamená methyl.

[5] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 a R_3 znamenají každá skupinu methoxy, skupiny R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je skupina methyl.

20 [6] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 a R_3 spolu tvoří skupinu methylenedioxy, skupiny R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a skupina R_7 znamená methyl.

[7] Sloučeniny vzorce (1) kde R_3 je hydroxylová skupina, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a skupina R_7 znamená
25 methyl.

[8] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 znamená skupinu methoxy, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají všechny atom vodíku a skupina R_7 je methylová skupina.

[9] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 je skupina ethoxy, skupiny R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a skupina R_7 znamená skupinu methyl.

5 [10] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 je hydroxylová skupina, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 znamená methylovou skupinu.

[11] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 je skupina methoxy, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 znamená methylovou skupinu.

10 [12] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 je skupina methoxy, R_2 a R_6 znamenají každá hydroxylovou skupinu, R_1 , R_4 a R_5 jsou každá atom vodíku a R_7 je methyl.

15 [13] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 je hydroxylová skupina, R_3 je skupina methoxy, R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je methyl.

[14] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 je hydroxylová skupina, R_2 je skupina methoxy, R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je skupina methyl.

20 [15] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 je hydroxylová skupina, R_4 je skupina methoxy, R_2 , R_3 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je methyl.

[16] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 je hydroxylová skupina, R_3 a R_7 jsou každá skupina methyl a R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku.

25 [17] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 a R_3 znamenají každá skupinu methoxy, R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atom vodíku a R_7 je skupina methyl.

30 [18] Sloučeniny vzorce (1), kde R_1 je skupina methoxy, R_3 je skupina methoxy, skupiny R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je methyl.

[19] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 a R_7 znamenají každá methylovou skupinu, R_3 je hydroxylová skupina a R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku.

5 [20] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 je hydroxylová skupina, R_3 a R_7 znamenají každá methylovou skupinu a skupiny R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku.

[21] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 a R_7 znamenají každá skupinu methyl, R_3 je skupina methoxy a R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku.

10 [22] Sloučeniny vzorce (1), kde R_2 a R_4 znamenají každá skupinu methoxy, R_1 , R_3 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7 je methyl.

[23] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 znamená skupinu 2-hydroxyethoxy, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají každá atom vodíku a R_7
15 je skupina methyl.

[24] Sloučeniny vzorce (1), kde R_3 a R_7 , které znamenají obě skupinu methyl, a skupiny R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají všechny atom vodíku.

Příklady solí sloučenin podle vynálezu zahrnují soli s alkalickými
20 kovy jako je sodík a draslík; soli s kovy alkalických zemin jako je vápník a hořčík; amonné soli s amoniakem, soli s aminokyselinami jako je lyzin a arginin; soli s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a sírová; a soli s organickými kyselinami jako je kyselina citronová a kyselina octová. Tyto soli jsou zahrnuty do
25 derivátů podle vynálezu jak bylo popsáno výše.

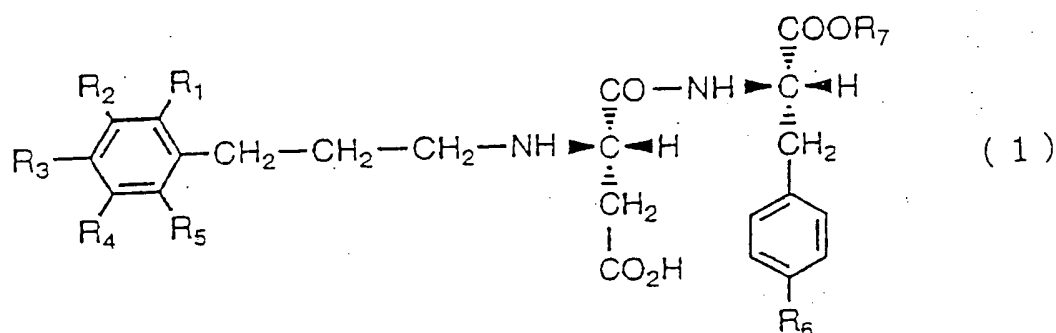
Aspartyldipeptidové esterové deriváty podle vynálezu mohou být snadno vytvořeny redukční alkylací aspartamových derivátů cinnamaldehydy s různými substituenty v přítomnosti redukčního činidla (například vodík/katalyzátor paladium na uhlí). Alternativně
30 mohou být deriváty vytvořeny vystavením aspartamových derivátů

(například methylesteru β -O-benzyl- α -L-aspartyl-L-fenylalaninu) s ochrannou skupinou na karboxylové kyselině v poloze β , které je možno získat obvyklou metodou syntézy peptidů (Izumiya a další, Basis of Peptide Synthesis a Experiments Thereof, Maruzen, publ. 20. ledna 1985) redukční alkylací cinnamaldehydu s různými substituenty a redukčním činidlem (například $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$) (A. F. Abdel-Magid a další, Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)), a potom odstraněním ochranné skupiny. Způsob tvorby sloučenin podle předkládaného vynálezu však není na tento postup omezen. Jako prekurzor aldehydů při redukční alkylaci mohou být samozřejmě namísto cinnamaldehydů s různými substituenty použity 3-fenylpropionaldehydy s různými substituenty nebo jejich acetalové deriváty.

Při senzorickém vyhodnocování bylo zjištěno, že sloučeniny a jejich soli podle předkládaného vynálezu mají silnou sladivost a chuťové vlastnosti podobné cukru. Například sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methyl-4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 35 000 násobná (vzhledem k cukru), sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L- α -fenylalaninu byla přibližně 30 000 násobná (vzhledem k cukru), sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 20 000 násobná, sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 20 000 násobná (vzhledem k cukru), sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 15 000 násobná (vzhledem k cukru), sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 8000 násobná (vzhledem k cukru), sladivost 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu byla přibližně 6500 násobná (vzhledem k cukru) a sladivost 1-methylesteru

N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-tyrosinu
byla přibližně 16 000 násobná (vzhledem k cukru).

Co se týče aspartyldipeptidových derivátů (vyjádřených vzorcem
(2)), struktury a výsledky senzorického hodnocení jsou uvedeny
v tabulce 1.



Tabulka 1

Struktury a sladivost aspartyldipeptidových esterových derivátů

Slouč. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sladi- vost *)
1	H	OH	OCH ₃	H	H	H	20000
2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	2500
3	H		OCH ₂ O	H	H	H	5000
4	H	H	OH	H	H	H	5000
5	H	H	OCH ₃	H	H	H	6500
6	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1500
7	H	OH	H	H	H	H	8000
8	H	OCH ₃	H	H	H	H	3500

Tabulka 1 - pokračování

9	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	16000
10	OH	H	OCH ₃	H	H	H	20000
11	OH	OCH ₃	H	H	H	H	10000
12	OH	H	H	OCH ₃	H	H	1500
13	OH	H	CH ₃	H	H	H	30000
14	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	4000
15	OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	2500
16	H	CH ₃	OH	H	H	H	35000
17	H	OH	CH ₃	H	H	H	15000
18	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	8000
19	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	800
20	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	1000
21	H	H	CH ₃	H	H	H	4000

*) Vzhledem k sladivosti vodného roztoku sacharózy s koncentrací 4 % hmotnostní.

5

Jak je vidět z výsledků uvedených v tabulce 1, nové deriváty podle předkládaného vynálezu mají vynikající sladivost.

10 Jestliže se sloučeniny (včetně sloučenin ve formě soli) podle vynálezu použijí jako sladidlo, mohou být samozřejmě použity v kombinaci s jinými sladidly, pokud nemohou vzniknout nějaké zvláštní potíže.

Jestliže se deriváty podle vynálezu použijí jako sladidlo, může být podle potřeby použit vhodný nosič a/nebo vhodný objemotvorný

prostředek. Mohou být například použity v současnosti používané nosiče.

Deriváty podle vynálezu mohou být použity jako sladidla nebo jako složky sladidel a dále jako sladidla pro výrobky jako jsou potraviny apod., kterým je třeba dodat sladkosti, například cukrářské výrobky, žvýkačky, hygienické výrobky, toaletní výrobky, kosmetika, farmaceutické výrobky a veterinární výrobky pro zvířata. Dále mohou být tyto látky použity při způsobu propůjčování sladkosti výrobkům. Tímto způsobem může být například běžný způsob použití sladivých složek pro sladidla nebo způsob propůjčování sladkosti.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní ilustrován s odkazem na následující konkrétní příklady.

Příklad 1

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

5 ml roztoku 4N-HCl a dioxanu bylo přidáno do 485 mg (1,0 mmol) methylesteru N-t-butoxykarbonyl- β -o-benzyl- α -L-aspartyl-L-fenylalaninu a směs byla míchána při pokojové teplotě 1 hod. Reakční roztok byl zakonzentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku bylo přidáno 30 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs byla dvakrát extrahována 30 ml ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom byl síran hořečnatý odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za získání 385 mg methylesteru β -O-benzyl- α -L-aspartyl-L-fenylalaninu jako viskózního oleje.

Methylester β -O-benzyl- α -L-aspartyl-L-fenylalaninu (385 mg, 1,0 mmol) byl rozpuštěn v 15 ml THF a roztok byl udržován při 0 °C. K tomuto roztoku bylo přidáno 268 mg (1,0 mmol) 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu, 0,060 ml (1,0 mmol) kyseliny octové a 318 mg (1,5 mmol) NaB(OAc)₃H. Směs byla míchána při 0 °C 1 hod a dále přes noc při pokojové teplotě. K reakčnímu roztoku bylo přidáno 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována dvakrát 30 ml ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom byl síran hořečnatý odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn PTLC (preparativní chromatografie na tenké vrstvě) za získání 523 mg (0,82 mmol) 1-methylesteru N-[N-[3-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)propenyl]- β -O-benzyl-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu jako viskózního oleje.

1-methylester N-[N-[3-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)propenyl]- β -O-benzyl-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu (523 mg, 0,82 mmol) byl rozpuštěn ve směsném rozpouštědle složeném z 30 ml methanolu a 1 ml vody, a do směsi bylo přidáno 200 mg 10% paladia na uhlí (obsah vody 50 %). Směs byla redukována v atmosféře vodíku při pokojové teplotě 3 hod. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Pro odstranění adsorbovaného zápachu byl zbytek čištěn PTLC za získání 228 mg (0,48 mmol) 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu jako pevné látky.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,60 (m, 2H), 2,15-2,40 (m, 6H), 2,87-2,97 (dd, 1H), 3,05-3,13 (dd, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 8,52 (d, 1H), 8,80 (brs, 1H).

ESI-MS 459,2 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 20 000 násobná.

Příklad 2

5 Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -
-aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3,4-
-dimethoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-
-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3,4-
-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
10 výtěžku 48,7 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,52-1,62 (m, 2H), 2,18-2,50 (M, 6H),
2,86-2,76 (dd, 1H) 3,04-3,12 (dd, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H),
3,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,52-4,62 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,76 (s,
1H), 6,83 (d, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 8,50 (d, 1H).

15 ESI-MS 473,2 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 2500 násobná.

Příklad 3

20 Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3,4-methylenedioxyfenyl)propyl]-L- α -
-aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3,4-methylen-
-dioxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-
-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3,4-
-methylenedioxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
25 výtěžku 42,1 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,48-1,60 (m, 2H), 2,14-2,48 (m, 6H), 2,86-
2,96 (dd, 1H), 3,03-3,12 (dd, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,62 (s, 3H),

4,54-4,59 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 8,47 (d, 1H).

ESI-MS 457,2 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 5000 násobná.

5

Příklad 4

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 4-benzyl-
10 -oxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-
-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-
-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku
40,6 % jako pevné látky.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,48-1,60 (m, 2H), 2,14-2,43 (m, 6H),
15 2,86-2,96 (dd, 1H), 3,04-3,14 (dd, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,62 (s,
3H), 4,52-4,62 (m, 1H) 6,65 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,16-7,29 (m, 5H),
8,49 (d, 1H), 9,12 (brs, 1H).

ESI-MS 429,2 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 5000 násobná.

20

Příklad 5

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu (1)

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 4-methoxy-
25 -cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-
-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methoxy-
-fenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 50,0 %
jako pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,62 (m, 2H), 2,16-2,48 (m, 6H), 2,84-2,94 (dd, 1H), 3,04-3,12 (dd, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,52-4,62 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,17-7,29 (m, 5H), 8,50 (d, 1H).

5 ESI-MS 443,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 6500 násobná.

Příklad 6

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-
10 -L-fenylalaninu (2)

4-Methoxycinnamaldehyd (405 mg, 2,5 mmol), 735 mg (2,5 mmol) aspartamu a 350 mg 10% paladia na uhlí (obsah vody 50 %) bylo přidáno k směsnému rozpouštědлу z 15 ml methanolu a 5 ml vody, a směs byla míchána v atmosféře vodíku přes noc při pokojové teplotě. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku bylo přidáno 30 ml ethylacetátu a směs byla chvíli míchána. Potom byl nerozpustný materiál oddělen filtrací. Oddělený nerozpustný materiál byl promyt malým množstvím ethylacetátu. Bylo přidáno 50 ml směsného rozpouštědla z ethylacetátu a methanolu (5:2) a směs byla chvíli míchána. Nerozpustný materiál byl odstraněn filtrací a filtrát byl zakoncentrován. Potom byl veškerý zbytek odpařen. Zbytek byl dále sušen za sníženého tlaku a potom rekrystalizován ze směsného rozpouštědla methanolu a vody za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 43,4 % jako pevné látky.

15
20
25

Příklad 7Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-ethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 4-ethoxy-
5 -cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-
-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-
-ethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku
57,1 % jako pevné látky.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,30 (t, 3H), 1,50-1,62 (m, 2H), 2,16-2,48
10 (m, 6H), 2,85-2,95 (dd, 1H), 3,02-3,12 (dd, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H),
3,62 (s, 3H), 3,96 (q, 2H), 4,52-4,59 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,05 (d,
2H), 7,17-7,28 (m, 5H), 8,50 (d, 1H).

ESI-MS 457,2 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 1500 násobná.

15

Příklad 8Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3-benzyloxy-
20 -cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-
-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-
hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku
46,6 % jako pevné látky.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,62 (m, 1H), 2,10-2,48 (m, 6H),
25 2,87-2,96 (dd, 1H), 3,40-3,12 (dd, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,62 (s,
3H), 4,52-4,60 (m, 1H), 6,53-6,60 (m, 3H), 7,04 (t, 1H), 7,17-7,30 (m,
5H), 8,50 (d, 1H), 9,40 (brs, 1H).

ESI-MS 429,2 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 8000 násobná.

Příklad 9

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-metoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3-methoxy-cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 55,6 % jako pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,54-1,66 (m, 2H), 2,18-2,50 (m, 6H), 2,86-2,96 (dd, 1H), 3,02-3,12 (dd, 1H), 3,40-4,46 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 7,13-7,30 (m, 5H), 8,50 (d, 1H).

ESI-MS 443,1 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 3500 násobná

Příklad 10

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-tyrosinu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že methylester N-t-butoxykarbonyl- β -O-benzyl- α -L-aspartyl-L-tyrosinu byl použit namísto methylesteru N-t-butoxykarbonyl- β -O-benzyl- α -L-aspartyl-L-fenylalaninu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-tyrosinu v celkovém výtěžku 45,4 % pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,64 (m, 2H), 2,24-2,48 (m, 6H), 2,74-2,84 (dd, 1H), 2,91-2,99 (dd, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,61 (s,

3H), 3,72 (s, 3H), 4,45-4,53 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,78 (brs, 1H) 9,25 (brs, 1H).

ESI-MS 475,2 (MH⁺)

5 Sladivost (vzhledem k cukru): 16 000 násobná.

Příklad 11

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

10 Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-4-metoxifyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 54,4 % jako pevné látky.

15 ¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,52-1,57 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 4H), 2,88-3,11 (m, 2H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,53-4,59 (m, 1H), 6,28-6,36 (m, 2H), 6,88-6,90 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 5H), 8,55 (d, 1H).

ESI-MS 459,3 (MH⁺)

20 Sladivost (vzhledem k cukru): 20 000 násobná.

Příklad 12

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-3-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

25 Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2-benzyloxy-3-methoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2-

-hydroxy-3-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu
v celkovém výtěžku 33,4 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,53-1,58 (m, 2H), 2,04-2,25 (m, 2H),
2,26-2,32 (m, 4H), 2,90-3,12 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 3,61 (s, 3H),
5 3,76 (s, 3H), 4,52-4,58 (m, 1H), 6,64-6,78 (m, 3H), 7,18-7,29 (m, 5H),
8,52 (d, 1H).

ESI-MS 459,4 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 10 000 násobná.

10 Příklad 13

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-5-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2-benzyloxy-5-methoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-5-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu
15 v celkovém výtěžku 57,6 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,63 (m, 2H), 2,19-2,35 (m, 2H),
2,27-2,47 (m, 4H) 2,89-3,14 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,62 (s, 3H),
20 3,65 (s, 3H), 4,50-4,58 (m, 1H), 6,57-6,71 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 5H),
8,62 (d, 1H), 8,84 (brs, 1H).

ESI-MS 459,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 1500 násobná.

Příklad 14Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2-benzyloxy-4-
5 -methoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-
-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2-
-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
výtěžku 35,7 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,58 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,19-2,32
10 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 4H), 2,87-3,11 (m, 2H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,62
(s, 3H), 4,53-4,58 (m, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,80 (d, 1H),
7,15-7,29 (m, 5H), 8,54 (d, 1H).

ESI-MS 443,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 30 000 násobná.

15

Příklad 15Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2,4-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2,4-
20 -dimethoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-
-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2,4-
-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěž-
ku 32,4 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,54 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,25-
25 2,43 (m, 4H), 2,88-3,12 (m, 2H), 3,44-3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,72
(s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,54-4,59 (m, 1H), 6,40-6,50 (m, 2H), 6,96-6,98
(m, 1H), 7,19-7,29 (m, 5H), 8,51 (d, 1H).

ESI-MS 473,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 4000 násobná.

Příklad 16

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(2-ethoxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 2-ethoxy-4-methoxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(2-ethoxy-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
výtěžku 35,6 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,30-1,34 (t, 3H), 1,50-1,57 (m, 2H), 2,19-2,41 (m, 2H), 2,24-2,43 (m, 4H), 2,87-3,11 (m, 2H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70-4,03 (q, 2H), 4,53-4,60 (m, 1H), 6,40-6,48 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 5H), 8,51 (d, 1H).

ESI-MS 487,4 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 2500 násobná.

Příklad 17

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methyl-4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3-methyl-4-benzyloxycinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methyl-4-hydroxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
výtěžku 32,2 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,58 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,09-2,30 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 4H), 2,89-3,09 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,62

(s, 3H), 4,54-4,59 (m, 1H), 6,65-6,83 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 5H), 8,52 (d, 1H), 9,04 (brs, 1H).

ESI-MS 443,4 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 35 000 násobná.

5

Příklad 18

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3-benzyloxy-4-
10 -methylninamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-
-methoxyninamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-
-hydroxy-4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
výtěžku 46,9 % pevné látky.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1,51-1,58 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,18-2,32
15 (m, 2H), 2,24-2,39 (m, 4H), 2,87-3,11 (m, 2H), 3,39 - 3,43 (m, 1H),
3,62 (s, 3H), 4,54-4,60 (m, 1H), 6,47-6,58 (m, 2H), 6,90-6,93 (m, 1H),
7,12-7,29 (m, 5H), 8,52 (d, 1H), 9,12 (brs, 1H).

ESI-MS 443,4 (MH⁺)

Sladivost (vzhledem k cukru): 15 000 násobná.

20

Příklad 19

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3-methyl-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3-methyl-4-
25 -methoxyninamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-
-methoxyninamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3-
-methyl-4-methoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu
v celkovém výtěžku 34,0 % pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,59 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,26-2,43 (m, 4H), 2,89-3,10 (m, 2H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,52-4,59 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 5H), 8,53 (d, 1H).

5 ESI-MS 457,4 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 8000 násobná.

Příklad 20

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(3,5-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -
10 -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 3,5-dimethoxy-cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(3,5-dimethoxyfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém
15 výtěžku 41,0 % jako pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,56-1,62 (m, 2H), 2,18-2,38 (m, 2H), 2,25-2,47 (m, 4H), 2,88-3,11 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 4,53-4,59 (m, 1H), 6,30-6,35 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 5H), 8,55 (d, 1H).

20 ESI-MS 473,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 800 násobná.

Příklad 21

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-(2-hydroxyethoxy)fenyl)propyl]-L- α -
25 -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 4-(2-hydroxy-ethoxy)cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxycinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-(2-

-hydroxyethoxy)fenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 33,8 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,52-1,60 (m, 2H), 2,18-2,35 (m, 2H), 2,24-2,47 (m, 4H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 6,82-6,85 (d, 2H), 7,05-7,07 (d, 2H), 7,19-7,29 (m, 5H), 8,51 (d, 1H).

ESI-MS 473,3 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 1000 násobná.

10 Příklad 22

Syntéza 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu

Příklad 1 byl opakován s tím rozdílem, že 4-methyl-cinnamaldehyd byl použit namísto 3-benzyloxy-4-methoxy-cinnamaldehydu za získání 1-methylesteru N-[N-[3-(4-methylfenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-fenylalaninu v celkovém výtěžku 54,1 % jako pevné látky.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,50-1,63 (m, 2H), 2,18-2,39 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,87-3,11 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 4H), 7,17-7,29 (m, 5H), 8,58 (d, 1H).

ESI-MS 427,4 (MH^+)

Sladivost (vzhledem k cukru): 4000 násobná.

25 Průmyslová využitelnost

Nové aspartyldipeptidové esterové deriváty podle vynálezu mají zejména vynikající sladivost ve srovnání s běžnými sladidly. Vynález může poskytnout nové chemické látky s vynikajícími chuťovými

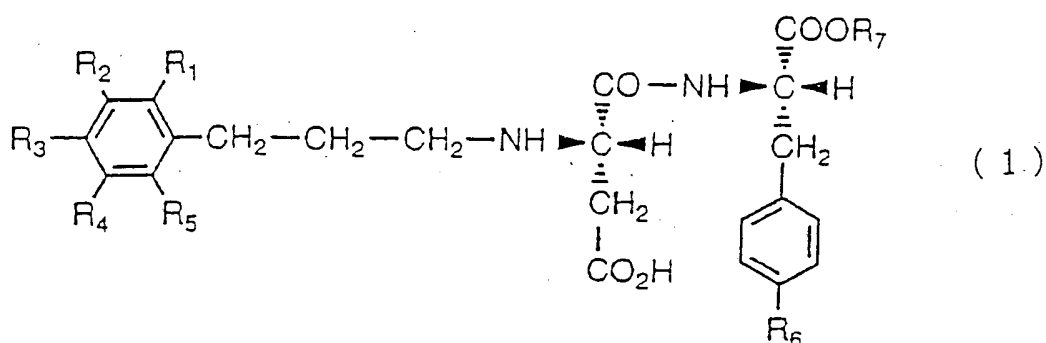
vlastnostmi jako sladidla. Nové deriváty podle předkládaného vynálezu mohou být tedy použity jako sladidla a mohou také propůjčit sladkou chuť výrobkům jako jsou nápoje a potraviny, které mají být sladké.

5

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Nové aspartyldipeptidové esterové deriváty včetně jejich solí
obecného vzorce (1):



kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě substituent zvolený ze skupiny atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a hydroxyalkyloxylová skupina s 2 nebo 3 atomy uhlíku, nebo skupiny R_1 a R_2 , nebo R_2 a R_3 tvoří spolu skupinu methylenedioxy, přičemž skupiny R_4 , R_5 a R_1 nebo R_3 , které netvoří skupinu methylenedioxy, znamenají nezávisle na sobě jakékoli substituenty uvedené výše pro skupiny R_1 , R_3 , R_4 , popřípadě R_5 , R_6 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

a R_7 znamená substituent zvolený ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, a t-butyl,

za předpokladu, že deriváty, ve kterých skupiny R_1 až R_5 jsou všechny atomy vodíku a deriváty, ve kterých skupina R_2 nebo

R_4 je skupina methoxy a R_3 je hydroxylová skupina, jsou vyloučeny.

- 5 2. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 je hydroxylová skupina, R_3 je skupina methoxy, skupiny R_1 , R_4 , R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a skupina R_7 znamená methyl.
- 10 3. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 a R_3 znamenají skupiny methoxy, R_1 , R_4 , R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a R_7 znamená methyl.
- 15 4. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 a R_3 spolu tvoří skupinu methylenedioxy, R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je methylová skupina.
- 20 5. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 je hydroxylová skupina, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 20 6. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 je skupina methoxy, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 25 7. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 je skupina ethoxy, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 25 8. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 je hydroxylová skupina, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.

9. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 je skupina methoxy, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 5 10. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 je skupina methoxy, R_2 a R_6 znamenají hydroxylové skupiny, R_1 , R_4 a R_5 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 10 11. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 je hydroxylová skupina, R_3 je skupina methoxy, R_2 , R_4 , R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 15 12. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 je hydroxylová skupina, R_2 je skupina methoxy, R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 20 13. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 je hydroxylová skupina, R_4 je skupina methoxy, R_2 , R_3 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 25 14. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 je hydroxylová skupina, R_3 a R_7 , znamenají skupiny methyl, a R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.
15. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 a R_3 jsou skupiny methoxy, R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.

16. Deriváty podle nároku 1, kde R_1 je skupina ethoxy, R_3 je skupina methoxy, R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je skupina methyl.
- 5 17. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 a R_7 jsou skupiny methyl, R_3 je hydroxylová skupina a R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.
- 10 18. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 je hydroxylová skupina, R_3 a R_7 jsou methylové skupiny a R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.
- 15 19. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 a R_7 jsou methylové skupiny, R_3 je skupina methoxy a R_1 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.
- 20 20. Deriváty podle nároku 1, kde R_2 a R_4 jsou skupiny methoxy, R_1 , R_3 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a skupina R_7 je methyl.
21. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 je skupina 2-hydroxyethoxy, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku a R_7 je methyl.
22. Deriváty podle nároku 1, kde R_3 a R_7 jsou skupiny methyl, a R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atom vodíku.
- 25

23. Sladidlo nebo výrobky, jako jsou sladké potraviny, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahují alespoň jeden derivát zvolený z derivátů podle nároku 1, přičemž sladidlo nebo výrobky mohou dále obsahovat nosič a/nebo objemotvornou látku používané pro sladidla.

Zastupuje:

