(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0030487**

(51)[7] **A61K 9/127**

(13) **B**

(21) 1-2014-01899 (22) 06/08/2004
(62) 1-2006-00342
(86) PCT/US2004/025419 06/08/2004 (87) WO 2005/041684 A3 12/05/2005
(30) 60/494,071 06/08/2003 US; 60/552,064 09/03/2004 US
(45) 25/12/2021 405 (43) 25/09/2014 318A
(73) Firmenich Incorporated (US)
250 Plainsboro Road, Plainsboro, New Jersey 08536, United States
(72) TACHDJIAN, Catherine (US); PATRON, Andrew, P. (US); ADAMSKI-WERNER, Sara, L. (US); BAKIR, Farid (US); CHEN, Qing (CN); DARMOHUSODO, Vincent (US); HOBSON, Stephen, Terrence (US); LI, Xiadong (CN); QI, Ming (CN); ROGERS, Daniel, Harry (US); RINNOVA, Marketa (US); SERVANT, Guy (US); TANG, Xiao-Qing (CN); ZOLLER, Mark (US); WALLACE, Mark (US); XING, Amy (US); GUBERNATOR, Klaus (US).
(74) Công ty TNHH Tư vấn đầu tư và chuyển giao công nghệ (INVESTCONSULT)

(54) HỢP CHẤT OXALAMIT

(57) Sáng chế đề cập đến một số hợp chất và dẫn xuất amit không peptit không có trong tự nhiên như các hợp chất oxalamit, ure, và acrylamit, có thể dùng làm chất làm thay đổi vị hoặc mùi vị, như chất điều vị và chất làm tăng vị hoặc mùi vị, cụ thể hơn là chất làm thay đổi vị savory (vị "umami" của mononatri glutamat) hoặc vị ngọt, -chất điều vị savory hoặc vị ngọt và chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt, dùng cho thực phẩm, đồ uống, và các sản phẩm hoặc chế phẩm ăn được khác hoặc các sản phẩm hoặc chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến việc phát hiện ra các chất làm thay đổi mùi vị hoặc vị, nhử chất điều vị hoặc chất tạo hương và các chất làm tăng mùi vị hoặc vị, cụ thể hơn là các chất làm thay đổi vị ngon (savory ("umami")) hoặc vị ngọt, -các chất điều vị savory hoặc vị ngọt và các chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt, dùng cho thức ăn, đồ uống và các sản phẩm hoặc chế phẩm ăn được hoặc các sản phẩm hoặc chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong nhiều thế kỷ, các chế phẩm và/hoặc hợp chất có trong tự nhiên và không có trong tự nhiên khác nhau đã được bổ sung vào thức ăn (đồ ăn được), đồ uống và/hoặc các chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng để cải thiện vị của chúng. Mặc dù, từ lâu đã biết rằng chỉ có một vài loại vị cơ bản, song sự hiểu biết về cơ sở sinh học và hóa sinh của sự cảm nhận vị còn rất ít, và hầu hết các chất cải thiện vị hoặc làm thay đổi vị được phát hiện chủ yếu bằng các quy trình thử và sai đơn giản.

Đã có những tiến bộ mới quan trọng trong việc xác định các chất điều vị tự nhiên hữu ích, ví dụ các chất tạo ngọt như sucroza, fructoza, glucoza, erythritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, một số chất tạo ngọt terpenoit, flavonoit, protein tự nhiên đã biết. Ví dụ, xem một bài báo gần đây có tiêu đề "Noncariogenic Intense Natural Sweeteners" của Kinghorn và các đồng tác giả (Med Res Rev 18 (5) 347-360, 1998), có phần bàn luận về các chất tự nhiên mới được phát hiện có độ ngọt gấp nhiều lần so với các chất tạo ngọt tự nhiên thông thường như sucroza, fructoza, và các chất tương tự. Tương tự, đã có tiến bộ mới trong việc xác định và đưa ra thị trường các chất tạo ngọt nhân tạo mới, như aspartam, sacarin, axesulfam-K, xyclamat, sucraloza, và alitam, v.v.., xem bài báo của Ager và các đồng tác giả (Angew Chem Int. Ed. 1998, 37, 1802-1817). Toàn bộ phần bộc lộ của hai tài liệu nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn nhằm mục đích đưa ra ít nhất một phần kiến thức của chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này về các chất tạo ngọt đã biết.

Tuy nhiên, trong lĩnh vực này vẫn có nhu cầu về các chất điều vị mới và tốt

hơn. Ví dụ, một trong năm vị cơ bản đã biết là vị ngon (vị "savory" hoặc "umami") của mononatri glutamat (MSG). MSG được biết là gây ra các phản ứng có hại ở một số người, nhưng có rất ít tiến bộ trong việc xác định các chất nhân tạo thay thế cho MSG. Đã biết rằng, có một số ít chất có nguồn gốc tự nhiên có thể làm tăng hoặc tăng cường hiệu quả của MSG như chất điều vị savory, do đó lượng MSG cần thiết cho một ứng dụng điều vị cho trước sẽ giảm đi. Ví dụ, các hợp chất nucleotit tự nhiên inosin monophosphat (IMP) hoặc guanosin monophosphat (GMP) được biết là có tác dụng làm tăng gấp bội vị savory của MSG, nhưng việc tách chiết và tinh chế IMP và GMP từ nguồn tự nhiên hoặc tổng hợp là rất khó khăn và tốn kém, và do đó chúng chỉ được sử dụng hạn chế trong thực tế cho các nhu cầu có tính thương mại nhất về chế phẩm thức ăn hoặc thuốc. Các hợp chất rẻ tiền hơn có vị của chính MSG, hoặc làm tăng hiệu quả của MSG bất kỳ có thể có giá trị rất cao. Tương tự, việc phát hiện ra các hợp chất tạo ngọt có "đậm độ cao" mới (nghĩa là có độ ngọt gấp nhiều lần so với sucroza) là rất có giá trị, hoặc hợp chất bất kỳ làm tăng đáng kể độ ngọt của các chất tạo ngọt tự nhiên hoặc nhân tạo đã biết để làm giảm lượng chất tạo ngọt ít calo hoặc không có calo cần thiết là có tính ứng dụng và giá trị rất cao.

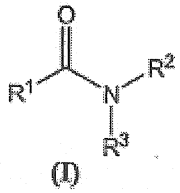
Trong những năm gần đây, có tiến bộ đáng kể trong ngành công nghệ sinh học nói chung và trong việc hiểu rõ hơn các hiện tượng sinh học và hóa sinh của sự cảm nhận vị. Ví dụ, các protein thụ thể vị liên quan đến việc cảm nhận vị đã được xác định ở các động vật có vú. Cụ thể, hai họ thụ thể liên kết với protein G khác nhau được cho là có liên quan đến việc cảm nhận vị, là T2R và T1R, đã được xác định. (ví dụ, xem tài liệu : Nelson, *et al.*, *Cell* (2001) 106(3):381-390; Adler, *et al.*, *Cell* (2000) 100(6):693-702; Chandrashekar, *et al.*, *Cell* (2000) 100:703-711; Matsunami, *et al.*, *Number* (2000) 404:601-604; Li, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99:4962-4966; Montmayeur, *et al.*, *Nature Neuroscience* (2001) 4(S):492-498: patent Mỹ số 6,462,148; và các công bố đơn quốc tế số WO 02/06254, WO 00/63166, WO 02/064631, và WO 03/001876, và công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2003-0232407 A1). Toàn bộ phần bộc lộ của các bài báo, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế và patent vừa được trích dẫn ở trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn nhằm tất cả các mục đích, kể cả các phần bộc lộ về đặc điểm và cấu trúc của các protein thụ thể T2R và T1R của động vật có vú và phương pháp biểu hiện nhân tạo các thụ thể này trong

các dòng tế bào và sử dụng các dòng tế bào thu được để tuyển chọn các hợp chất có khả năng làm chất điều vị "ngọt" hoặc vị "savory".

Trong khi họ thụ thể T2R là một họ gồm trên 25 gen liên quan đến sự nhận cảm vị đắng thì họ thụ thể T1R chỉ bao gồm ba thụ thể là T1R1, T1R2 và T1R3 (xem tài liệu: Li, *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99:4962-4966.) Công bố đơn quốc tế số WO 02/064631 và/hoặc WO 03/001876 bộc lộ rằng, khi được đồng biểu hiện trong các dòng tế bào động vật có vú thích hợp, thì một số thụ thể trong họ thụ thể T1R sẽ kết hợp với nhau để tạo thành các thụ thể vị chức năng. Cụ thể, đã phát hiện được rằng việc đồng biểu hiện T1R1 và T1R3 trong tế bào chủ thích hợp sẽ tạo ra thụ thể chức năng của vị savory ("umami") là T1R1/T1R3 đáp ứng lại các chất kích thích vị savory, kể cả mononatri glutamat. Tương tự, đã phát hiện được rằng, sự đồng biểu hiện của T1R2 và T1R3 trong tế bào chủ thích hợp sẽ tạo ra thụ thể chức năng của vị ngọt là T1R2/T1R3 đáp ứng lại các chất kích thích vị khác nhau, kể cả các chất tạo ngọt tự nhiên và nhân tạo (xem tài liệu của Li và các đồng tác giả nêu trên). Các tài liệu viện dẫn nêu trên cũng bộc lộ các thử nghiệm và/hoặc các phương pháp tuyển chọn năng suất cao để xác định hoạt tính của thụ thể T1R1/T1R3 hoặc T1R2/T1R3 bằng cách chụp ảnh huỳnh quang với sự có mặt của các hợp chất đích. Các tác giả sáng chế đã sử dụng các thử nghiệm và/hoặc các phương pháp tuyển chọn năng suất cao được mô tả ở trên để xác định các hợp chất "chính" ban đầu có tác dụng điều biến hoạt tính của thụ thể vị "savory" T1R1/T1R3, hoặc thụ thể vị "ngọt" T1R2/T1R3, tiếp đó tiến hành quy trình nghiên cứu, đánh giá, và tối ưu hóa lâu dài, phức tạp và lặp lại để đạt được các phương án sáng chế khác nhau được mô tả dưới đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế có nhiều khía cạnh, tất cả các khía cạnh này đều đề cập đến một số hợp chất amit và/hoặc các dẫn xuất amit không có trong tự nhiên nhất định có cấu trúc chung được thể hiện trong công thức (I) dưới đây:



(I)

trong đó R^1, R^2 và R^3 có thể là và độc lập được xác định thêm theo các cách khác nhau như được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Theo tất cả các phương án của các hợp chất amit có công thức (I), nhóm R^1 là gốc hữu cơ chứa ít nhất ba nguyên tử cacbon, với giới hạn khác nhau về kích thước và/hoặc tính chất hóa học của nhóm R^1, như sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Theo nhiều phương án nhưng không phải tất cả các phương án, các hợp chất amit có công thức (I) là amit bậc nhất, tức là một trong số các nhóm R^2 và R^3 là nhóm hữu cơ chứa ít nhất ba nguyên tử cacbon, trong khi nhóm còn lại trong số các nhóm R^2 và R^3 này là hydro.

Các hợp chất amit có công thức (I) còn bao gồm một số phân nhóm dẫn xuất amit hoặc các nhóm dẫn xuất liên quan đến amit, ví dụ như ure, uretan, oxalamit, acrylamit, và các nhóm hợp chất tương tự, như sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Nhiều phân nhóm và loại hợp chất "amit" có công thức (I) được thể hiện dưới đây sẽ gắn với và/hoặc hoạt hóa một hoặc cả hai thụ thể vị "savory" ("umami") T1R1/T1R3 hoặc thụ thể vị ngọt T1R2/T1R3 *in-vitro*, ở nồng độ tương đối thấp cỡ micromol hoặc thấp hơn. Các hợp chất amit cũng được cho là tương tác với các thụ thể vị savory hoặc vị ngọt của động vật hoặc người *in vivo*, như được khẳng định bằng các thử nghiệm về vị thực tế của một số hợp chất có công thức (I) ở người.

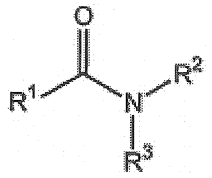
Do đó, nhiều phân nhóm và loại hợp chất "amit" có công thức (I) được mô tả dưới đây có thể được sử dụng làm các chất điều vị savory hoặc vị ngọt, hoặc chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt ở nồng độ thấp bất ngờ. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm thay đổi vị savory của sản phẩm thức ăn hoặc thuốc bao gồm các bước:

a) tạo ra ít nhất một sản phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó, và

b) kết hợp sản phẩm thức ăn hoặc thuốc này hoặc tiền chất của nó với ít nhất một lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory, hoặc một lượng có tác dụng làm thay đổi vị ngọt của ít nhất một hợp chất amit không có trong tự nhiên, hoặc muối ăn được của nó, để tạo ra sản phẩm thức ăn

hoặc thuốc cải biến;

trong đó hợp chất amit có công thức:



trong đó R^1 là gốc hữu cơ hoặc gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho; và

trong đó tùy ý một trong số các nhóm R^2 và R^3 là H, và trong đó ít nhất một nhóm còn lại trong số các nhóm R^2 và R^3 là gốc hữu cơ hoặc gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho.

Các giới hạn tùy ý khác về tính chất hóa học và vật lý của các nhóm R^1, R^2, và R^3 sẽ được mô tả dưới đây. Một số hợp chất amit có công thức (I) được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này với các mục đích khác nhau, nhưng theo hiểu biết của các tác giả sáng chế, trước đây chưa biết được rằng các hợp chất amit này có thể được sử dụng làm các chất điều vị savory hoặc vị ngọt, hoặc chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt ở nồng độ rất thấp. Ngoài ra, nhiều hợp chất amit có công thức (I) được bộc lộ ở đây là hợp chất mới mà trước đây từng điều chế được, và là chất điều vị savory hoặc vị ngọt hoặc chất làm tăng vị.

Sáng chế còn đề cập đến các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc thu được bằng các phương pháp nêu trên, và các sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của chúng chứa các hợp chất amit có công thức (I), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các sản phẩm và chế phẩm thức ăn, đồ uống, các sản phẩm và chế phẩm thuốc để dùng qua đường miệng, và tiền chất của chúng.

Theo nhiều phương án, một hoặc nhiều hợp chất amit có công thức (I) được xác định, mô tả, và/hoặc yêu cầu bảo hộ ở đây, hoặc muối ăn được của nó, có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp hoặc phối hợp với các hợp chất có vị savory hoặc vị ngọt đã biết khác, hoặc được sử dụng làm chất làm tăng vị trong thức ăn, đồ uống

và dược phẩm để dùng cho người hoặc động vật.

Theo một số phương án, các hợp chất amit có công thức (I), mặc dù có ít hoặc thậm chí có thể không có vị ngọt hoặc vị savory khi nếm một cách riêng rẽ, có thể được sử dụng ở nồng độ rất thấp để làm tăng đáng kể hiệu quả của chất điều vị savory hoặc vị ngọt khác trong chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó. Sáng chế được mô tả ở đây còn đề cập đến các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc được làm thay đổi vị chứa một hoặc nhiều hợp chất amit được bộc lộ ở đây với lượng có tác dụng làm thay đổi vị.

Khi được sử dụng cùng với MSG hoặc sử dụng một mình, nhiều hợp chất amit có công thức (I) và/hoặc các phân nhóm khác nhau của hợp chất amit này có tác dụng làm tăng hoặc điều biến phản ứng *in vitro,* và khả năng cảm nhận vị savory ở người ở nồng độ thấp bất ngờ. Theo một số phương án, các hợp chất amit theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể T1R1/T1R3 và do đó có thể làm cho người cảm nhận được vị savory hoặc làm tăng khả năng cảm nhận vị savory ở người. Các hợp chất này có thể làm tăng, điều biến hoặc cảm ứng các chất điều vị savory tự nhiên và tổng hợp khác.

Theo các phương án có liên quan, nhiều hợp chất amit thuộc phạm vi công thức (I) là chất chủ vận thụ thể T1R2/T1R3 và do đó có thể làm cho người cảm nhận được vị ngọt ở nồng độ thấp bất ngờ. Các hợp chất này có thể làm tăng, điều biến hoặc cảm ứng các chất điều vị ngọt tự nhiên, bán tổng hợp hoặc tổng hợp khác, ví dụ như sucroza, fructoza, glucoza, erythritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, một số chất tạo ngọt terpenoit, flavonoit, hoặc protein tự nhiên đã biết, aspartam, sacarin, axesulfam-K, xyclamat, sucraloza, và alitam, và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng.

Bất ngờ là cũng đã phát hiện được rằng theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), có sự tương tự và/hoặc trùng lặp đáng kể về cấu trúc giữa các hợp chất amit có thể tạo ra hoặc làm tăng vị ngọt và vị savory của chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, mặc dù các protein thụ thể vị sinh học tương ứng được cho là khác nhau đáng kể. Còn bất ngờ hơn là đã phát hiện được rằng ít nhất một số hợp chất amit có công thức (I) được bộc lộ ở đây có thể tạo ra hoặc làm tăng cả vị ngọt và vị savory của sản phẩm thực phẩm hoặc dược phẩm. Do đó, theo một số khía cạnh, sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất thuộc các phân nhóm và

loại khác nhau của nó có tác dụng điều vị (ví dụ, tạo ra, làm tăng vị) của các chất tạo ngọt tự nhiên hoặc tổng hợp đã biết.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất mới, chất điều vị, chất làm tăng vị, các hợp chất làm thay đổi vị, và/hoặc các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), và các hợp chất thuộc phân nhóm và loại khác nhau của nó.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất thuộc phân nhóm và loại khác nhau của nó có tác dụng điều vị (ví dụ, tạo vị, làm tăng vị) của mononatri glutamat (MSG), hoặc chất điều vị savory tổng hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các chế phẩm thức ăn hoặc thuốc thích hợp để dùng cho người hoặc động vật, hoặc tiền chất của chúng, chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), hoặc muối ăn được hoặc muối dược dụng của nó. Tốt hơn nếu các chế phẩm này bao gồm các sản phẩm ăn được như thực phẩm hoặc đồ uống, sản phẩm hoặc chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng, và các sản phẩm vệ sinh miệng, và các chất phụ gia mà khi cho vào các sản phẩm này sẽ có tác dụng làm thay đổi mùi vị hoặc vị của chúng, cụ thể là bằng cách làm tăng vị savory và/hoặc vị ngọt của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các loại hợp chất amit mới thuộc phạm vi các hợp chất có công thức (I), và các dẫn xuất, chất điều vị, sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, kể cả các chất điều vị savory hoặc vị ngọt và chất làm tăng vị chứa các hợp chất này.

Phần bàn luận trên đây chỉ nêu tóm tắt một số khía cạnh nhất định của sáng chế và không có ý định và cũng không được hiểu là làm giới hạn phạm vi sáng chế theo cách bất kỳ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn dựa vào phần mô tả chi tiết các phương án khác nhau theo sáng chế sau đây và các ví dụ trong đó và các sơ đồ hóa học và các bảng kết quả và phần mô tả nêu trên và sẽ được nêu dưới đây. Trước khi các hợp chất, chế phẩm, và/hoặc phương pháp theo sáng chế được bộc lộ và mô tả, cần hiểu rằng nếu không có quy định khác trong yêu cầu bảo hộ thì sáng chế không chỉ giới hạn ở thực phẩm và phương pháp chế biến thực phẩm cụ thể, thức ăn hoặc

chất mang dược dụng hoặc dược phẩm cụ thể, hoặc cách cụ thể để đưa hợp chất theo sáng chế vào các sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc sản phẩm hoặc chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng, bởi vì chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này chắc chắn sẽ biết rõ rằng các đối tượng này có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không có ý định làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sản phẩm thuốc" bao gồm cả chế phẩm dạng rắn và dạng lỏng, là các chất không độc ăn được có giá trị làm thuốc hoặc chứa các hoạt chất chữa bệnh như xiro ho, thuốc nhỏ giọt chữa ho, aspirin và viên nén để nhai.

Sản phẩm vệ sinh miệng bao gồm các chất rắn và chất lỏng như kem đánh răng hoặc nước súc miệng.

"Chất mang hoặc tá dược chấp nhận được về mặt thực phẩm, sinh học hoặc dược phẩm" là môi trường và/hoặc chế phẩm dạng rắn hoặc lỏng được sử dụng để điều chế dạng liều cần thiết chứa hợp chất theo sáng chế nhằm sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng phân tán/pha loãng sao cho hiệu quả sinh học của hợp chất theo sáng chế là cao nhất. Chất mang chấp nhận được về mặt thực phẩm, sinh học hoặc dược phẩm bao gồm các thành phần của thức ăn thông thường, như nước ở độ pH trung tính, axit hoặc bazơ, nước rau ép hoặc nước quả ép, giấm, nước xốt, bia, rượu vang, nhũ tương nước/chất béo tự nhiên như sữa hoặc sữa đặc, dầu ăn được và soctening, axit béo, oligome có trọng lượng phân tử thấp như propylen glycol, este của glyxeryl và axit béo, và dịch phân tán hoặc nhũ tương chứa các chất ghét nước này trong môi trường nước, muối như natri clorua, bột mì, dung môi như etanol, chất pha loãng dạng rắn ăn được như bột rau, hoặc bột mì hoặc các tá dược dạng lỏng khác; chất phụ gia phân tán hoặc chất phụ gia tạo hỗn dịch; chất hoạt động bề mặt; chất tạo đẳng trương; chất làm đặc hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản; chất kết dính dạng rắn; chất làm trơn và các chất tương tự.

Thuật ngữ "vị" ở đây liên quan đến sự cảm nhận vị và/hoặc mùi ở đối tượng, bao gồm vị ngọt, vị chua, vị mặn, vị đắng, vị umami, và các vị khác. Đối tượng có thể là người hoặc động vật.

Thuật ngữ "chất điều vị" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp

nhận về mặt sinh học của nó có khả năng cảm ứng mùi vị hoặc vị ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất làm thay đổi vị" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng điều vị, kể cả làm tăng, và tạo ra vị và/hoặc mùi vị của chất điều vị tự nhiên hoặc tổng hợp ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất làm tăng vị" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng làm tăng vị hoặc mùi của chất điều vị tự nhiên hoặc tổng hợp.

Thuật ngữ "vị savory" ở đây dùng để chỉ vị savory "umami" thông thường của MSG (mono natri glutamat) ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất điều vị savory", "hợp chất có vị savory" hoặc "hợp chất hoạt hóa thụ thể vị savory" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó tạo ra vị savory có thể phát hiện được ở đối tượng, ví dụ MSG (mono natri glutamat) hoặc hợp chất có tác dụng hoạt hóa thụ thể T1R1/T1R3 *in vitro*. Đối tượng này có thể là người hoặc động vật.

Thuật ngữ "chất điều vị ngọt" "hợp chất có vị ngọt" hoặc "hợp chất hoạt hóa thụ thể vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó tạo ra vị ngọt có thể phát hiện được ở đối tượng, ví dụ, sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspartam, và các chất tương tự như được bàn luận thêm ở đây, hoặc hợp chất có tác dụng hoạt hóa thụ thể T1R2/T1R3 *in vitro*. Đối tượng này có thể là người hoặc động vật.

Thuật ngữ "chất làm thay đổi vị savory" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng làm thay đổi, bao gồm làm tăng, tạo ra, và hạn chế vị savory của chất điều vị savory tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, mononatri glutamat (MSG) ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất cải biến vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng điều biến, bao gồm làm tăng, tạo ra, và hạn chế vị ngọt của chất điều vị ngọt tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspartam, và các chất tương tự, ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất làm tăng vị savory" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng làm tăng vị savory của chất điều vị savory tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, mononatri glutamat (MSG) ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "chất làm tăng vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh học của nó có tác dụng làm tăng vị ngọt của chất điều vị ngọt tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspartam, và các chất tương tự như được bàn luận thêm ở đây ở động vật hoặc người.

Thuật ngữ "hợp chất hoạt hóa thụ thể vị umami" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng hoạt hóa thụ thể vị umami, như thụ thể T1R1/T1R3.

Thuật ngữ "hợp chất hoạt hóa thụ thể vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng hoạt hóa thụ thể vị ngọt, như thụ thể T1R2/T1R3.

Thuật ngữ "hợp chất điều biến thụ thể vị umami" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng điều biến (hoạt hóa, tăng cường hoặc ức chế) thụ thể vị umami.

Thuật ngữ "hợp chất điều biến thụ thể vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng điều biến (hoạt hóa, tăng cường hoặc ức chế) thụ thể vị ngọt.

Thuật ngữ "hợp chất tăng cường thụ thể vị umami" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng làm tăng tác dụng của hợp chất hoạt hóa thụ thể vị umami tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, mononatri glutamat (MSG).

Thuật ngữ "hợp chất tăng cường thụ thể vị ngọt" ở đây dùng để chỉ hợp chất có tác dụng làm tăng tác dụng của hợp chất hoạt hóa thụ thể vị ngọt tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspartam, và các chất tương tự như được bàn luận thêm ở đây.

Thuật ngữ "lượng chất điều vị savory" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để tạo ra vị savory trong sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó. Lượng chất điều vị savory có thể nằm trong khoảng tương đối rộng từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng chất điều vị savory có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng chất điều vị ngọt" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để tạo ra vị ngọt trong sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó. Lượng chất điều vị ngọt có thể nằm trong khoảng tương đối rộng, từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng chất điều vị ngọt có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất có công thức (I) đủ để làm thay đổi (làm tăng hoặc làm giảm) vị savory trong sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó, tới mức đủ để người cảm nhận được. Lượng có tác dụng điều biến vị savory có thể nằm trong khoảng tương đối rộng, từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng có tác dụng điều biến vị savory có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng làm thay đổi vị ngọt" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất có công thức (I) đủ để làm thay đổi (làm tăng hoặc làm giảm) vị ngọt của sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó, tới mức đủ để người cảm nhận được. Lượng có tác dụng điều biến vị ngọt có thể nằm trong khoảng khá rộng từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng có tác dụng điều biến vị ngọt có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng làm tăng vị savory" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để làm tăng vị của chất điều vị tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, mononatri glutamat (MSG) của sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc. Lượng có tác dụng làm tăng vị savory có thể nằm trong khoảng tương đối rộng từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng có tác dụng làm tăng vị savory có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng làm tăng vị ngọt" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để làm tăng vị của chất điều vị tự nhiên hoặc tổng hợp, *ví dụ,* sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc

các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspertam, và các chất tương tự như được bàn luận thêm ở đây) của sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc thuốc. Lượng có tác dụng làm tăng vị ngọt có thể nằm trong khoảng khá rộng từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng có tác dụng làm tăng vị ngọt có thể nằm trong khoảng từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị umami" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để có tác dụng điều biến (hoạt hóa, tăng cường hoặc ức chế) thụ thể vị umami. Lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị umami được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1 pM đến 100 mM và tốt nhất là từ 1 nM đến 100 μM và tốt nhất là từ 1nM đến 30μM. Lượng có tác dụng làm tăng vị umami có thể nằm trong khoảng từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc trong khoảng hẹp từ 0,1 ppm đến 10 ppm. Theo cách khác, lượng có tác dụng làm tăng vị umami có thể nằm trong khoảng khá rộng, từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều biến hoặc hoạt hóa thụ thể T1R1/T1R3" là lượng hợp chất đủ để có tác dụng điều biến hoặc hoạt hóa thụ thể T1R1/T1R3. Tốt hơn nếu lượng này bằng lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị umami.

Thuật ngữ "thụ thể vị umami" là thụ thể vị có thể được điều biến bằng hợp chất savory. Tốt hơn nếu thụ thể vị umami là thụ thể liên kết với proteing, và tốt hơn nữa nếu thụ thể vị umami là thụ thể T1R1/T1R3.

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng điều biến thụ thể vị umami và tốt hơn là chất chủ vận thụ thể T1R1/T1R3. Chất chủ vận thụ thể này có tác dụng hoạt hóa tầng tín hiệu của protein G. Trong nhiều trường hợp, tác dụng chủ vận của hợp chất này trên thụ thể còn tạo ra vị savory cảm nhận được trong thử nghiệm về vị. Do đó, tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế dùng làm chất thay thế cho MSG- là chất không được một số đối tượng dung nạp, ví dụ trong các sản phẩm thức ăn.

Ngoài ra, tác dụng chủ vận này cũng gây ra tác dụng hiệp đồng tạo vị savory, tác dụng này xuất hiện khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một chất điều vị savory khác như MSG. Nucleotit, IMP hoặc GMP, thường được thêm vào MSG, để làm tăng vị savory của MSG nhằm làm giảm đáng kể lượng MSG cần thiết để tạo ra

vị savory tương tự so với khi chỉ dùng MSG. Do đó, điều mong muốn là kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất điều vị savory khác như MSG để không cần bổ sung các nucleotit đắt tiền, như IMP, làm chất làm tăng vị, trong khi đồng thời lại làm giảm hoặc không cần sử dụng lượng hợp chất có vị savory như MSG để có được vị savory như khi chỉ sử dụng các hợp chất có vị savory hoặc MSG.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị ngọt" ở đây dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để điều biến (hoạt hóa, tăng cường hoặc ức chế) thụ thể vị ngọt. Tốt hơn nếu lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị ngọt nằm trong khoảng từ 1 pM đến 100 mM và tốt nhất là từ 1 nM đến100 μM và tốt nhất là từ 1nM đến 30 μM.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều biến hoặc hoạt hóa thụ thể T1R2/T1R3" là lượng hợp chất đủ để điều biến hoặc hoạt hóa thụ thể T1R2/T1R3. Tốt hơn nếu lượng này bằng lượng có tác dụng điều biến thụ thể vị ngọt.

Thuật ngữ "thụ thể vị ngọt" là thụ thể vị có thể được điều biến bằng hợp chất có vị ngọt. Tốt hơn nếu thụ thể vị ngọt là thụ thể liên kết với proteing, và tốt hơn nữa nếu thụ thể vị umami là thụ thể T1R2/T1R3.

Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể điều biến thụ thể vị ngọt và tốt hơn là chất chủ vận thụ thể T1R2/T1R3. Chất chủ vận của thụ thể này có tác dụng hoạt hóa chuỗi tín hiệu của protein G. Trong nhiều trường hợp, tác dụng chủ vận này của hợp chất lên thụ thể cũng làm cảm nhận được vị ngọt trong thử nghiệm về vị. Do đó, điều mong muốn là các hợp chất theo sáng chế dùng để thay cho sucroza, fructoza, glucoza, và các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit tự nhiên đã biết khác, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo đã biết như sacarin, xyclamat, aspartam, và các chất tương tự, hoặc các hỗn hợp của chúng như được bàn luận thêm ở đây.

Thuật ngữ "tác dụng hiệp đồng" liên quan đến vị savory và/hoặc vị ngọt được gia tăng của hỗn hợp các hợp chất có vị savory và/hoặc vị ngọt hoặc hợp chất hoạt hóa thụ thể, so với tổng tác dụng đối với vị hoặc tác dụng liên quan đến vị của từng hợp chất. Trong trường hợp hợp chất làm tăng vị savory, tác dụng hiệp đồng về hiệu quả của MSG có thể được thấy đối với hợp chất có công thức I có tỷ lệ EC50 (như xác định dưới đây) bằng 2,0 hoặc lớn hơn 2,0, hoặc tốt hơn là 5,0 hoặc lớn hơn 5,0, hoặc 10,0 hoặc lớn hơn 10,0, hoặc 15,0 hoặc lớn hơn 15,0. Thử nghiệm xác định EC50 để xác định mức độ làm tăng vị ngọt cho đến nay vẫn chưa được phát triển, nhưng trong trường hợp các hợp chất làm tăng cả vị savory lẫn vị ngọt thì tác

dụng hiệp đồng có thể được khẳng định bằng thử nghiệm về vị ở người như được mô tả ở đây.

Nếu hợp chất được mô tả ở đây có một hoặc nhiều tâm không đối xứng thì hóa lập thể của các tâm không đối xứng này có thể độc lập là cấu hình R hoặc S, hoặc hỗn hợp của hai cấu hình này. Các tâm không đối xứng này có thể còn được ký hiệu là R hoặc S hoặc R,S hoặc d,D, l,L hoặc d,l, D,L. Do đó, nếu có thể tồn tại dưới dạng có hoạt tính quay quang thì các hợp chất amit theo sáng chế thực sự có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh, hoặc dưới dạng một trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt ở dạng về cơ bản đã được tách và tinh chế, hoặc ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ tương đối bất kỳ.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả ở đây, hậu tố "en" thêm vào thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ nêu trên có nghĩa là nhóm thế được liên kết với hai phần khác trong hợp chất. Ví dụ, "alkylen" là $(CH_2)_n$, "alkenylen" là gốc chứa liên kết đôi và "alkynylen" là gốc chứa liên kết ba.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gốc hydrocacbon" dùng để chỉ một nhóm trong hợp chất hóa học lớn hơn chỉ có các nguyên tử cacbon và hydro. Gốc hydrocacbon này có thể là gốc béo hoặc thơm, mạch thẳng, mạch vòng, mạch nhánh, no hoặc không no. Tuy nhiên, gốc hydrocacbon này có thể chứa, hoặc được thế bằng các nguyên tử khác loại như O, S hoặc N, hoặc các nguyên tử halogen (flo, clo, brom, và iot), hoặc các nhóm thế chứa các nguyên tử khác loại (OH, NH_2, NO_2, SO_3H, và các nhóm tương tự) trên các nguyên tử cacbon và hydro của nhóm thế. Do đó, nếu được chỉ rõ là chứa các nguyên tử khác loại này, hoặc được chỉ rõ là "được thế," thì gốc hydrocacbon cũng có thể chứa các nhóm cacbonyl, nhóm amino, nhóm hydroxyl và các nhóm tương tự, hoặc chứa các nguyên tử khác loại xen vào "mạch chính" của gốc hydrocacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gốc vô cơ" dùng để chỉ gốc không chứa nguyên tử cacbon, nhưng ít nhất chứa một số nguyên tử khác loại, bao gồm O, N, S, một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc ion kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới ở, H, Na+, Ca++ và K+, halo, hydroxy, NO_2 hoặc NH_2.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl," "alkenyl" và "alkynyl" bao gồm

các nhóm thế hoá trị một, mạch thẳng, mạch nhánh và mạch vòng lần lượt là nhóm no, không no có ít nhất một liên kết đôi, và không no có ít nhất một liên kết ba.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mà về lý thuyết có thể tạo ra từ alkan bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi cấu trúc của hợp chất hydrocacbon có mạch cacbon là mạch thẳng hoặc nhánh, và thay nguyên tử hydro này bằng một nguyên tử khác hoặc một nhóm thế. Theo một số phương án của sáng chế, các nhóm alkyl là "C_1-C_6 alkyl" như metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, amyl, tert-amyl, hexyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án của sáng chế, các nhóm "C_1-C_4 alkyl" (còn được gọi là nhóm "alkyl thấp") là metyl, etyl, propyl, iso-butyl, sec-butyl t-butyl, và iso-propyl. Một số nhóm alkyl được ưu tiên theo sáng chế có ba hoặc nhiều nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 3 đến 16 nguyên tử cacbon, từ 4 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon.

Các nhóm alkenyl được ưu tiên là "C_2-C_7 alkenyl" như vinyl, alyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 5-heptenyl, 6-heptenyl, cũng như các dien và trien mạch thẳng và mạch nhánh.

Các nhóm alkynyl được ưu tiên là "C_2-C_7 alkynyl" như etynyl, propynyl, 2-butynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 2- hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4- heptynyl, 5-heptynyl cũng như nhóm di- và tri-yn mạch thẳng và mạch nhánh bao gồm các nhóm en-yn.

Các gốc hydrocacbon có thể tùy ý được thế. Hai trong số các nhóm thế tùy ý này trên các vị trí liền kề có thể liên kết với nhau để tạo thành vòng no hoặc không no, thơm hoặc không thơm tùy ý được thế, ngưng tụ có từ 3 đến 8 cạnh. Các nhóm thế tùy ý thường là các gốc hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại hoặc gốc vô cơ như H, Na^+, Ca^{2+} hoặc K^+.

Các thuật ngữ "alkyl được thế," "alkenyl được thế," "alkynyl được thế," và "alkylen được thế" dùng để chỉ các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkylen được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế, tốt hơn là các nhóm halogen, hydroxy, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, oxo, C_3-C_7 xycloalkyl, naphtyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), guanidino, dị vòng, dị vòng được thế, imidazolyl, indolyl, pyrolidinyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, nitro,

carboxy, carbamoyl, carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, xyano, metylsulfonylamino, thiol, C_1-C_4 alkylthio hoặc C_1-C_4 alkylsulfonyl. Các nhóm alkyl được thế có thể được thế một hoặc nhiều lần, và tốt hơn là được thế một hoặc hai lần, bằng các nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau. Theo nhiều phương án của sáng chế, nhóm các nhóm thế được ưu tiên bao gồm các nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo nhiều phương án của sáng chế về các nhóm thế nêu trên, các nhóm thế được ưu tiên hơn nữa bao gồm các nhóm hydroxy, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, metoxy, và etoxy.

Các ví dụ về các nhóm alkyl được thế nêu trên bao gồm 2-oxo-prop-1-yl, 3-oxo-but-1-yl, xyanometyl, nitrometyl, clometyl, hydroxymetyl, tetrahydropyranyloxymetyl, trityloxymetyl, propionyloxymetyl, aminometyl, carboxymetyl, alyloxycacbonylmetyl, alyloxycacbonylaminometyl, metoxymetyl, etoxymetyl, t-butoxymetyl, axetoxymetyl, clometyl, triflometyl, 6-hydroxyhexyl, 2,4-diclo(n-butyl), 2-aminopropyl, 1-cloetyl, 2-cloetyl, 1- bromoetyl, 2-cloetyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 1- iodoetyl, 2-iodoetyl, 1-clopropyl, 2-clopropyl, 3- clopropyl, 1-bromopropyl, 2-bromopropyl, 3-bromopropyl, 1-flopropyl, 2-flopropyl, 3-flopropyl, 2-aminoetyl, 1-aminoetyl, N-benzoyl-2-aminoetyl, N-axetyl-2-aminoetyl, N-benzoyl-1-aminoetyl, N-axetyl-1-aminoetyl và các nhóm tương tự.

Các ví dụ về các nhóm alkenyl được thế nêu trên bao gồm styrenyl, 3-clo-propen-1-yl, 3-clo-buten-1-yl, 3-metoxy-propen-2-yl, 3-phenyl-buten-2-yl, 1-xyano-buten-3-yl và các nhóm tương tự. Hiện tượng đồng phân dị hình là không quan trọng, và tất cả các chất đồng phân dị hình của nhóm alkenyl được thế cho trước đều có thể được sử dụng.

Các ví dụ về các nhóm alkynyl được thế nêu trên bao gồm phenylaxetylen-1-yl, 1-phenyl-2-propyn-1-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ nguyên tử cacbon liên kết với hai nguyên tử cacbon khác được thế bằng nguyên tử oxy liên kết đôi với nguyên tử cacbon này để tạo thành gốc keton.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm OR, trong đó R là alkyl hoặc alkyl

được thế. Thuật ngữ "alkoxy-alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl chứa gốc alkoxy.

Nhóm alkoxy được ưu tiên là "C_1-C_7 alkoxy" như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, t-butoxy và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "C_1-C_7 alkoxy được thế" có nghĩa là phần alkyl của nhóm alkoxy này có thể được thế theo cách tương tự như với nhóm C_1-C_6 alkyl được thế. Tương tự, thuật ngữ "C_1-C_7 phenylalkoxy" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm "C_1-C_7 alkoxy" liên kết với gốc phenyl.

Thuật ngữ "axyloxy" dùng để chỉ nhóm OR đó R là nhóm axyl. Nhóm axyloxy được ưu tiên là "C_1-C_7 axyloxy" như formyloxy, axetoxy, propionyloxy, butyryloxy, pivaloyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "axyl" bao gồm các định nghĩa về nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và các dạng chứa nguyên tử khác loại liên quan được liên kết với một gốc khác qua nhóm cacbonyl. Các nhóm axyl được ưu tiên là "C_1-C_7 axyl" như formyl, axetyl, propionyl, butyryl, pentanoyl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, benzoyl và nhóm tương tự. Nhóm axyl được ưu tiên hơn là axetyl và benzoyl.

Thuật ngữ "axyl được thế" dùng để chỉ nhóm axyl được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, nhóm halogen, hydroxy, oxo, alkyl, xycloalkyl, naphtyl, amino, amino (được thế một lần), amino (được thế hai lần), guanidino, nhân dị vòng, nhân dị vòng được thế, imidazolyl, indolyl, pyrolidinyl, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, nitro, C_1-C_6 este alkyl, carboxy, alkoxycacbonyl, carbamoyl, carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, xyano, metylsulfonylamino, thiol, C_1-C_4 alkylthio hoặc C_1-C_4 alkylsulfonyl. Các nhóm axyl được thế có thể được thế một lần hoặc nhiều lần, và tốt hơn là một hoặc hai lần, bằng các nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ về các nhóm C_1-C_7 axyl được thế bao gồm 4-phenylbutyroyl, 3-phenylbutyroyl, 3-phenylpropanoyl, 2-xyclohexanylaxetyl, xyclohexancacbonyl, 2-furanoyl và 3-dimetylaminobenzoyl.

Gốc xycloalkyl là các nhóm hydrocacbon mà trong phân tử chứa ít nhất một vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon liên kết với vòng. Ví dụ về các gốc xycloalkyl này bao gồm vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, và xycloalkan no đa vòng ngưng tụ hoặc có hai vòng như nhóm decalin,

nhóm norbornyl, và nhóm tương tự.

Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên bao gồm "C_3-C_7 xycloalkyl" như vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Tương tự, thuật ngữ "C_5-C_7 xycloalkyl" bao gồm vòng xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl được thế" dùng để chỉ các vòng xycloalkyl nêu trên, tốt hơn là được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen, hydroxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfoxit, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 alkylthio được thế, C_1-C_4 alkylsulfoxit được thế , C_1-C_4 alkylsulfonyl được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy-alkyl, oxo amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), triflometyl, carboxy, phenyl, phenyl được thế, phenylthio, phenylsulfoxit, phenylsulfonyl, amino. Theo nhiều phương án về nhóm xycloalkyl được thế, nhóm xycloalkyl được thế này sẽ có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Thuật ngữ "xycloalkylen" dùng để chỉ xycloalkyl, như được xác định ở trên, trong đó gốc xycloalkyl này được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác. Tương tự, thuật ngữ "xycloalkylen được thế" dùng để chỉ xycloalkylen trong đó gốc xycloalkyl được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác và còn mang ít nhất một nhóm thế nữa.

Tốt hơn nếu thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ vòng 1,2, hoặc 3-xyclopentenyl, vòng 1,2,3 hoặc 4-xyclohexenyl hoặc vòng 1,2,3,4 hoặc 5-xycloheptenyl, trong khi thuật ngữ "xycloalkenyl được thế" dùng để chỉ các vòng xycloalkenyl nêu trên được thế bằng nhóm thế, tốt hơn là bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, halogen, hydroxy, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, triflometyl, carboxy, alkoxycacbonyl oxo, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), phenyl, phenyl được thế, amino, hoặc amino được bảo vệ.

Thuật ngữ "xycloalkenylen" dùng để chỉ vòng xycloalkenyl như được xác định ở trên, trong đó gốc xycloalkenyl được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác. Tương tự, thuật ngữ "xycloalkenylen được thế" dùng để chỉ nhóm xycloalkenylen, tốt hơn là được thế tiếp bằng halogen, hydroxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfoxit, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 alkylthio được thế, C_1-C_4 alkylsulfoxit được thế, C_1-C_4 alkylsulfonyl được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-

C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy-alkyl, oxo, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), triflometyl, carboxy, alkoxycacbonyl, phenyl, phenyl được thế, phenylthio, phenylsulfoxit, phenylsulfonyl, amino, hoặc nhóm amino được thế.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "nhân dị vòng" dùng để chỉ các vòng có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được liên kết trong vòng, vòng này còn có từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại, như oxy, lưu huỳnh và/hoặc nitơ được gắn vào vòng này. Các vòng có từ 3 đến 8 cạnh này có thể là no, không no hoặc không no một phần, nhưng tốt hơn là no. Thuật ngữ "nhân dị vòng được thế amino" dùng để chỉ nhân bất kỳ trong số các nhân dị vòng nêu trên được thế bằng ít nhất một nhóm amino. Các nhân dị vòng được ưu tiên bao gồm furanyl, thiofuranyl, piperidyl, pyridyl, morpholino, aziridinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydrofurano, pyrolo, và tetrahydrothiophen-yl.

Thuật ngữ "dị vòng được thế" hoặc "nhân dị vòng được thế" nghĩa là nhân dị vòng nêu trên được thế bằng, ví dụ, một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn nếu nhóm thế này có thể là halogen, hydroxy, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, alkoxy-alkyl amino, amino (được thế một lần), amino(được thế hai lần)carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, hoặc được thế bằng vòng ngưng tụ, như vòng benzo. Theo nhiều phương án của nhóm dị vòng được thế, nhóm xycloalkyl được thế sẽ có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Nhóm "aryl" dùng để chỉ gốc thơm đơn vòng, gốc thơm có hai vòng liên kết hoặc gốc thơm có hai vòng ngưng tụ chứa ít nhất một vòng thơm "benzen" có 6 cạnh, tốt hơn là chứa từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon trong vòng, như nhóm phenyl, biphenyl hoặc naphtyl, các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng các nhóm thế hữu cơ và/hoặc vô cơ khác nhau, trong đó nhóm aryl được thế và các nhóm thế của nó chứa tổng số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 6 đến 18, hoặc tốt hơn là từ 6 đến 16. Các nhóm thế tùy ý được ưu tiên bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập

được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ dẫn xuất aryl dị vòng, tốt hơn là chứa hệ vòng thơm và liên hợp có 5 cạnh hoặc 6 cạnh, có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, như oxy, lưu huỳnh và/hoặc nitơ gắn vào nhân dị vòng không no và liên hợp này. Nhóm heteroaryl bao gồm gốc dị vòng thơm đơn vòng, dị vòng thơm có hai vòng liên kết hoặc dị vòng thơm có hai vòng ngưng tụ. Ví dụ về heteroaryl bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl, pyridazinyl, pyrolyl, furanyl, thiofuranyl, oxazoloyl, isoxazolyl, phtalimido, thiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, hoặc furan hoặc thiofuran được liên kết trực tiếp với vòng phenyl, pyridyl, hoặc pyrolyl và vòng heteroaryl không no và liên hợp tương tự. Hệ vòng heteroaryl đơn vòng, có hai vòng liên kết, hoặc hai vòng ngưng tụ bất kỳ có đặc tính thơm liên quan đến sự phân bố electron trong hệ vòng này cũng thuộc phạm vi định nghĩa này. Thông thường, hệ vòng heteroaryl chứa từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon trong vòng và từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nguyên tử oxy, nitơ, và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "heteroaryl được thế" dùng để chỉ nhóm heteroaryl nêu trên được thế bằng, ví dụ, một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn nếu nhóm thế này có thể là halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyl được thế, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino hoặc N-(phenylsulfonyl)amino. Theo nhiều phương án của nhóm heteroaryl được thế, nhóm xycloalkyl được thế sẽ có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Tương tự, thuật ngữ "arylalkyl" và "heteroarylalkyl" dùng để chỉ hệ vòng thơm và heteroaryl được liên kết với một gốc khác qua mạch cacbon, kể cả mạch cacbon no hoặc không no, được thế hoặc không được thế, thường chứa từ 1 đến 6

nguyên tử cacbon. Các mạch cacbon này cũng có thể bao gồm nhóm cacbonyl, do vậy chúng có thể tạo ra nhóm thế dưới dạng gốc axyl. Tốt hơn nếu arylalkyl hoặc heteroarylalkyl là nhóm alkyl được thế ở vị trí bất kỳ bằng nhóm aryl, aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế. Các nhóm được ưu tiên còn bao gồm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenyl-propyl, 4-phenyl-n-butyl, 3-phenyl-n-amyl, 3-phenyl-2-butyl, 2-pyridinylmetyl, 2-(2-pyridinyl)etyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "arylalkyl được thế" dùng để chỉ nhóm arylalkyl được thế trên phần alkyl bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxy, oxo, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), guanidino, nhân dị vòng, nhân dị vòng được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyl được thế, C_1-C_7 axyloxy, nitro, carboxy, alkoxycacbonyl, carbamoyl, carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N, N-(diC_1-C_6 alkyl)carboxamit, xyano, N-(C_1-C_6 alkylsulfonyl)amino, thiol, C_1-C_4alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfonyl; và/hoặc nhóm phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyl được thế, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl) carboxamit, N, N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, C_2-C_7 alkylen vòng hoặc nhóm phenyl, được thế hoặc không được thế, để tạo thành nhóm biphenyl. Các nhóm alkyl hoặc phenyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, nhóm thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ về thuật ngữ "arylalkyl được thế" bao gồm các nhóm như 2-phenyl-1-cloetyl, 2-(4-metoxyphenyl)etyl, 4-(2,6-dihydroxy phenyl)-n-hexyl, 2-(5-xyano-3-metoxyphenyl)-n-pentyl, 3-(2,6-dimetylphenyl)propyl, 4-clo-3-aminobenzyl, 6-(4-metoxyphenyl)-3-carboxy-n-hexyl, 5-(4-aminometylphenyl)- 3-(aminometyl)-n-pentyl, 5-phenyl-3-oxo-n-pent-1-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "arylalkylen" dùng để chỉ nhóm arylalkyl, như được xác định ở

trên, trong đó gốc arylalkyl được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác. Định nghĩa này bao gồm các nhóm có công thức: -phenyl-alkyl- và alkyl-phenyl-alkyl-. Vị trí thế trên vòng phenyl có thể là 1,2, 1,3 hoặc 1,4. Thuật ngữ "arylalkylen được thế" là nhóm arylalkylen như được xác định ở trên và còn được thế tiếp, tốt hơn là bằng nhóm halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfoxit, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 alkylthio được thế, C_1-C_4 alkylsulfoxit được thế , C_1-C_4 alkylsulfonyl được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy-alkyl, oxo, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), triflometyl, carboxy, alkoxycacbonyl, phenyl, phenyl được thế, phenylthio, phenylsulfoxit, phenylsulfonyl, amino, hoặc nhóm amino được bảo vệ trên vòng phenyl hoặc trên nhóm alkyl.

Thuật ngữ "phenyl được thế" dùng để chỉ nhóm phenyl được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, gốc được chọn từ các nhóm bao gồm nhóm halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyl được thế, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N, N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino hoặc phenyl, trong đó nhóm phenyl này được thế hoặc không được thế, ví dụ để tạo thành nhóm biphenyl. Theo nhiều phương án về các nhóm phenyl được thế, nhóm xycloalkyl được thế sẽ có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Thuật ngữ "phenoxy" dùng để chỉ nhóm phenyl được liên kết với nguyên tử oxy. Thuật ngữ "phenoxy được thế" dùng để chỉ nhóm phenoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkoxy được thế, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N, N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6

alkyl)sulfonyl)amino và N-phenylsulfonyl)amino.

Thuật ngữ "phenylalkoxy được thế" dùng để chỉ nhóm phenylalkoxy trong đó phần alkyl được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, oxo, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), guanidino, nhân dị vòng, nhân dị vòng được thế, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, nitro, carboxy, alkoxycacbonyl, carbamoyl, carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, xyano, N-(C_1-C_6 alkylsulfonyl)amino, thiol, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfonyl; và/hoặc nhóm phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm thế, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl) carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N ((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino hoặc nhóm phenyl, được thế hoặc không được thế, để tạo ra nhóm biphenyl. Nhóm alkyl hoặc phenyl được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, nhóm thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "naphtyl được thế" dùng để chỉ nhóm naphtyl được thế bằng một hoặc nhiều, và tốt hơn là một hoặc hai, gốc trên cùng một vòng hoặc trên các vòng khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, hydroxy được bảo vệ, thio, alkylthio, xyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_7 alkoxy, alkoxy-alkyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyloxy, carboxy, alkoxycacbonyl, carboxymetyl, hydroxymetyl, amino, amino(được thế một lần), amino(được thế hai lần), carboxamit, N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, N,N-di(C_1-C_6 alkyl)carboxamit, triflometyl, N-((C_1-C_6 alkyl)sulfonyl)amino hoặc N (phenylsulfonyl)amino.

Thuật ngữ "halo" và "halogen" dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Có thể có một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các nguyên tử halogen được ưu tiên là clo và flo. Mặc dù nhiều hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử halogen làm nhóm thế là rất hữu hiệu trong việc gắn với các thụ thể vị liên quan, các hợp chất hữu cơ được halogen hóa này thường có thể có các có tính chất độc không mong muốn khi sử dụng cho động vật in vivo. Do đó, theo

nhiều phương án về hợp chất có công thức (I), nếu nguyên tử halogen (kể cả nguyên tử flo hoặc clo) là nguyên tử có thể làm nhóm thế thì nhóm được ưu tiên khác sẽ không bao gồm nhóm halogen, flo, hoặc clo.

Thuật ngữ "amino(được thế một lần)" dùng để chỉ nhóm amino có một nhóm thế tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, phenyl được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 axyl, C_1-C_7 axyl được thế, C_2-C_7 alkenyl, C_2-C_7 alkenyl được thế, C_2-C_7 alkynyl, C_2-C_7 alkynyl được thế, C_7-C_{12} phenylalkyl, C_7-C_{12} phenylalkyl được thế và nhân dị vòng. Ngoài ra, amino(được thế một lần) có thể có nhóm bảo vệ nhóm amino như trong thuật ngữ "amino(được thế một lần) được bảo vệ."

Thuật ngữ "amino(được thế hai lần)" dùng để chỉ nhóm amino tốt hơn là được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, phenyl được thế, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_1-C_7 axyl, C_2-C_7 alkenyl, C_2-C_7 alkynyl, C_7-C_{12} phenylalkyl, và C_7-C_{12} phenylalkyl được thế. Hai nhóm thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ nhóm amino" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm thế của nhóm amino thường được sử dụng để khoá hoặc bảo vệ nhóm chức amino trong khi các nhóm chức khác của phân tử này phản ứng. Thuật ngữ "amino(được thế một lần) được bảo vệ" nghĩa là có nhóm bảo vệ nhóm amino trên nguyên tử nitơ của nhóm amino được thế một lần. Ngoài ra, thuật ngữ "carboxamit được bảo vệ" nghĩa là có nhóm bảo vệ nhóm amino trên nguyên tử nitơ của nhóm carboxamit. Tương tự, thuật ngữ "N-(C_1-C_6 alkyl)carboxamit được bảo vệ" nghĩa là có nhóm bảo vệ nhóm amino trên nguyên tử nitơ của nhóm carboxamit.

Thuật ngữ "alkylthio" dùng để chỉ các nhóm sulfua như metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, t-butylthio và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylsulfoxit" dùng để chỉ nhóm sulfoxit như metylsulfoxit, etylsulfoxit, n-propylsulfoxit, isopropylsulfoxit, n-butylsulfoxit, sec-butylsulfoxit và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" bao gồm các nhóm như metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, t-butylsulfonyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylthio được thế," "alkylsulfoxit được thế" và "alkylsulfonyl

được thế" dùng để chỉ phần alkyl của các nhóm này có thể được thế như được mô tả ở trên đối với thuật ngữ "alkyl được thế".

Thuật ngữ "phenylthio," "phenylsulfoxit," và "phenylsulfonyl" lần lượt dùng để chỉ nhóm thiol, sulfoxit, hoặc sulfon, chứa nhóm phenyl. Thuật ngữ "phenylthio được thế," "phenylsulfoxit được thế," và "phenylsulfonyl được thế" nghĩa là gốc phenyl của các nhóm này có thể được thế như được mô tả ở trên đối với thuật ngữ "phenyl được thế."

Thuật ngữ "alkoxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm "alkoxy" gắn với nhóm cacbonyl. Thuật ngữ "alkoxycacbonyl được thế" dùng để chỉ nhóm alkoxy được thế được liên kết với nhóm cacbonyl, nhóm alkoxy này có thể được thế như được mô tả ở trên đối với nhóm alkyl được thế.

Thuật ngữ "phenylen" dùng để chỉ nhóm phenyl trong đó gốc phenyl được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác. Ví dụ về nhóm "phenylen" bao gồm 1,2-phenylen, 1,3-phenylen, và 1,4-phenylen.

Thuật ngữ "alkylen được thế" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó nhóm alkyl này được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác và còn mang một nhóm thế nữa. Ví dụ về nhóm "alkylen được thế" bao gồm aminometylen, 1-(amino)-1,2-etyl, 2-(amino)-1,2-etyl, 1-(axetamido)-1,2-etyl, 2-(axetamido)-1,2-etyl, 2-hydroxy-1,1-etyl, 1-(amino)-1,3-propyl.

Thuật ngữ "phenylen được thế" dùng để chỉ nhóm phenyl trong đó nhóm phenyl này được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác, trong đó nhóm phenyl này được thế như được mô tả ở trên đối với nhóm "phenyl được thế."

Thuật ngữ "alkylen vòng", "alkylen vòng được thế", "heteroalkylen vòng" và "heteroalkylen vòng được thế" dùng để chỉ nhóm vòng được liên kết (ngưng tụ) với gốc phenyl để tạo ra hệ hai vòng. Nhóm vòng này có thể là no hoặc chứa một hoặc hai liên kết đôi. Ngoài ra, nhóm vòng này có thể có một hoặc hai nhóm metylen hoặc metin được thay bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, đây là nhóm heteroalkylen vòng.

Nhóm alkylen hoặc heteroalkylen vòng có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm các gốc sau: hydroxy, hydroxy được bảo vệ, carboxy, carboxy được bảo vệ, oxo, oxo được bảo vệ, axyloxy có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, formyl, C_1-C_7 axyl, C_1-C_6

alkyl, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfoxit, C_1-C_4 alkylsulfonyl, halo, amino, amino được bảo vệ, amino(được thế một lần), amino được bảo vệ(được thế một lần), amino(được thế hai lần), hydroxymetyl hoặc hydroxymetyl được bảo vệ.

Nhóm alkylen hoặc heteroalkylen vòng được ngưng tụ vào gốc benzen có thể chứa từ 2 đến 10 nguyên tử trong vòng, nhưng tốt hơn là chứa từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về các nhóm vòng no là khi hệ vòng hai vòng thu được là vòng 2,3-dihydro-indanyl và tetralin. Ví dụ về nhóm vòng không no là khi hệ vòng hai vòng tạo ra là vòng naphtyl hoặc indolyl. Ví dụ về nhóm vòng ngưng tụ trong đó mỗi vòng chứa một nguyên tử nitơ và một hoặc nhiều liên kết đôi, tốt hơn là một hoặc hai liên kết đôi, là khi gốc benzen được ngưng tụ với vòng pyridino, pyrano, pyrolo, pyridinyl, dihydropyrolo, hoặc dihydropyridinyl. Ví dụ về nhóm vòng ngưng tụ trong đó mỗi vòng chứa một nguyên tử oxy và một hoặc hai nhóm liên kết đôi là khi gốc benzen được ngưng tụ với vòng furo, pyrano, dihydrofurano, hoặc dihydropyrano. Ví dụ về nhóm vòng ngưng tụ trong đó mỗi vòng chứa một nguyên tử lưu huỳnh và chứa một hoặc hai liên kết đôi là khi gốc benzen được ngưng tụ với vòng thieno, thiopyrano, dihydrothieno hoặc dihydrothiopyrano. Ví dụ về các nhóm vòng chứa hai nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh và nitơ và một hoặc hai liên kết đôi là khi gốc vòng benzen được ngưng tụ với vòng thiazolo, isothiazolo, dihydrothiazolo hoặc dihydroisothiazolo. Ví dụ về các nhóm vòng chứa hai nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ và một hoặc hai liên kết đôi là khi vòng benzen được ngưng tụ với vòng oxazolo, isoxazolo, dihydrooxazolo hoặc dihydroisoxazolo. Ví dụ về các nhóm vòng chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ và một hoặc hai liên kết đôi là khi vòng benzen được ngưng tụ với vòng pyrazolo, imidazolo, dihydropyrazolo hoặc dihydroimidazolo hoặc pyrazinyl.

Thuật ngữ "carbamoyl" dùng để chỉ nhóm -NCO- trong đó nhóm này được liên kết ở hai vị trí liên kết với hai nhóm riêng rẽ khác.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng muối. Thuật ngữ "muối" bao gồm các muối tạo với anion carboxylat và nguyên tử nitơ của amin và bao gồm muối tạo với các anion và cation hữu cơ và vô cơ được bàn luận dưới đây. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm muối tạo ra bằng các phản ứng axit-bazơ chuẩn với các nhóm bazơ (như nhóm amino) và axit hữu cơ hoặc vô cơ. Các axit này bao gồm axit clohydric, axit flohydric, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit

phosphoric, axit axetic, axit sucxinic, axit xitric, axit lactic, axit maleic, axit fumaric, axit palmitic, axit cholic, axit pamoic, axit muxic, axit D-glutamic, axit D-camphoric, axit glutaric, axit phtalic, axit tartric, axit lauric, axit stearic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit sorbic, axit picric, axit benzoic, axit xinamic, và axit tương tự.

Thuật ngữ "cation hữu cơ hoặc vô cơ" dùng để chỉ các ion đối của anion carboxylat của muối carboxylat. Các ion đối này được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ (như lithi, natri, kali, bari, nhôm và canxi); amoni và mono-, di- và tri-alkyl amin như trimetylamin, xyclohexylamin; và các cation hữu cơ như dibenzylamoni, benzylamoni, 2-hydroxyetylamoni, bis(2-hydroxyetyl)amoni, phenyletylbenzylamoni, dibenzyletylendiamoni, và các cation tương tự. Ví dụ, xem tài liệu: "Pharmaceutical Salts," Berge, *et al., J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19. Các cation khác thuộc phạm vi thuật ngữ nêu trên bao gồm dạng proton hóa của procain, quinin và N-metylglucosamin, và dạng proton hóa của các axit amin có tính bazơ như glyxin, ornithin, histidin, phenylglyxin, lysin và arginin. Ngoài ra, dạng ion lưỡng tính bất kỳ của hợp chất theo sáng chế được tạo bởi nhóm axit carboxylic và nhóm amino mà thuật ngữ này nói tới. Ví dụ, cation của anion carboxylat sẽ tồn tại khi R2 hoặc R3 được thế bằng nhóm (amoni bậc bốn)metyl. Cation được ưu tiên của anion carboxylat là cation natri.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng solvat và hydrat. Do đó, các hợp chất này có thể kết tinh, ví dụ, bằng nước hydrat hóa, hoặc một, một số, hoặc một phần bất kỳ của các phân tử dung môi của nước cái. Solvat và hydrat của hợp chất này cũng thuộc phạm vi sáng chế.

Thuật ngữ "axit amin" bao gồm axit amin bất kỳ trong số 20 axit amin có trong tự nhiên hoặc dạng D của axit amin bất kỳ trong số các axit amin có trong tự nhiên này. Ngoài ra, thuật ngữ "axit amin" còn bao gồm các axit amin không có trong tự nhiên khác ngoài các D-axit amin, là axit tương đương về chức năng với các axit amin có trong tự nhiên. Các axit amin không có trong tự nhiên này bao gồm, ví dụ, norleuxin ("Nle"), norvalin ("Nva"), L- hoặc D- naphtalanin, ornithin ("Orn"), homoarginin (homoArg) và các axit amin khác đã được biết rõ trong lĩnh vực peptit, như các axit amin được mô tả trong tài liệu: M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, NY,

1984 và 1993, và Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984. Các axit amin và các chất tương tự axit amin có thể mua được trên thị trường (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ "mạch bên axit amin" dùng để chỉ mạch bên bất kỳ trong số các "axit amin" nêu trên.

Thuật ngữ "được thế" ở đây dùng để chỉ gốc được thế, như hydrocacbon, *ví dụ*, alkyl hoặc benzyl được thế, trong đó ít nhất một nguyên tố hoặc gốc, ví dụ hydro, được thay bằng nguyên tố hoặc gốc khác, *ví dụ*, nguyên tử hydro được thay bằng nguyên tử halogen như trong nhóm clobenzyl. Gốc của hợp chất, như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, dùng để chỉ một phần cấu trúc, hoặc gốc là sản phẩm thu được từ các hợp chất hóa học trong sơ đồ phản ứng hoặc công thức hoặc sản phẩm hóa học cụ thể, bất kể phần cấu trúc hoặc gốc này có thực sự thu được từ các hợp chất này hay không. Do đó, gốc etylen glycol trong polyeste dùng để chỉ một hoặc nhiều đơn vị lặp lại $-OCH_2CH_2O-$ trong polyeste này, bất kể etylen glycol có được sử dụng để điều chế polyeste hay không. Tương tự, gốc 2,4-thiazolidindion trong hợp chất hóa học dùng để chỉ một hoặc nhiều gốc -2,4-thiazolidindion của hợp chất này, bất kể gốc này có thu được bằng cách cho 2,4-thiazolidindion phản ứng để thu được hợp chất hay không.

Thuật ngữ "gốc hữu cơ" dùng để chỉ gốc chứa nguyên tử cacbon, tức là gốc chứa ít nhất một nguyên tử cacbon, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hoặc gốc chứa cacbon như được xác định ở trên. Các gốc hữu cơ này có thể chứa các nguyên tử khác loại khác nhau, hoặc được liên kết với phân tử khác qua nguyên tử khác loại, bao gồm oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, hoặc nguyên tử tương tự. Ví dụ về gốc hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, amino được thế một lần hoặc hai lần, amit, v.v.. Tốt hơn nếu các gốc hữu cơ có thể chứa từ 1 đến 18 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" của hợp chất như được đưa ra ở đây dùng để chỉ lượng của hợp chất đủ để tạo ra tác dụng điều hòa cần thiết đối với chức năng cần thiết, như sự biểu hiện gen, chức năng của protein, hoặc bệnh. Như sẽ được chỉ rõ

dưới đây, lượng chính xác cần thiết sẽ thay đổi theo từng đối tượng, tùy thuộc vào loại, tuổi, tình trạng chung của đối tượng, đặc điểm cụ thể và dạng bào chế dược chất v.v.. Do đó, không thể chỉ rõ "lượng hữu hiệu" chính xác. Tuy nhiên, lượng hữu hiệu thích hợp có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực này bằng cách chỉ sử dụng thử nghiệm thông thường.

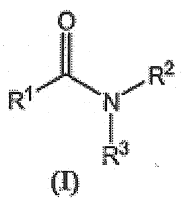
Cần lưu ý rằng như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít bao gồm cả các dạng số nhiều nếu không có quy định khác. Ví dụ, "hợp chất thơm " cũng bao gồm hỗn hợp của các hợp chất thơm.

Thông thường, khoảng giá trị được thể hiện ở đây là từ "khoảng" một giá trị cụ thể, và/hoặc đến "khoảng" một giá trị cụ thể khác. Nếu khoảng này được nói tới thì sẽ có một phương án khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến một giá trị cụ thể khác. Tương tự, nếu các giá trị được thể hiện dưới dạng giá trị gần đúng, bằng cách sử dụng từ "khoảng" trước giá trị này thì cần hiểu rằng giá trị cụ thể là một phương án khác. Cần hiểu thêm rằng các điểm đầu của mỗi khoảng là có ý nghĩa đối với cả điểm đầu còn lại và độc lập với điểm đầu còn lại.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "theo cách tùy ý" nghĩa sự kiện hoặc trường hợp được mô tả tiếp theo có thể xảy ra hoặc không xảy ra, và phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó các sự kiện hoặc trường hợp nêu trên xảy ra và các trường hợp trong đó sự kiện hoặc trường hợp nêu trên không xảy ra. Ví dụ, thuật ngữ "alkyl thấp tùy ý được thế" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp có thể được thế hoặc không được thế và bản mô tả bao gồm cả nhóm alkyl thấp không được thế và nhóm alkyl thấp được thế.

Các hợp chất amit theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế đều là các hợp chất hữu cơ (chứa nguyên tử cacbon) có ít nhất một nhóm "amit", có công thức chung dưới đây, sau đây được gọi là hợp chất amit có công thức (I):



(I)

Các hợp chất amit có công thức (I) không bao gồm hợp chất amit bất kỳ đã biết là có trong tự nhiên trong các hệ sinh học hoặc thức ăn, như peptit, protein, axit

nucleic, glycopeptit hoặc glycoprotein, hoặc chất tương tự. Các hợp chất amit có công thức (I) theo sáng chế là các hợp chất amit nhân tạo và do con người tạo ra, mặc dù người nộp đơn không loại trừ khả năng hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế có chủ định, hoặc ở dạng cụ thể của chúng hoặc ở dạng "tiền dược chất" được cải biến bằng peptit hoặc protein bằng cách sử dụng một hoặc nhiều phương pháp công nghệ sinh học hiện đại.

Đối với các phương án khác nhau của hợp chất có công thức (I), các nhóm R^1, R^2 và R^3 có thể và độc lập được xác định thêm theo các cách khác nhau, như sẽ được mô tả chi tiết ở đây, để tạo thành và/hoặc bao gồm một số lượng khá lớn các phân nhóm và/hoặc loại hợp chất có công thức (I). Dự định rằng phân nhóm và/hoặc loại hợp chất có công thức (I) bất kỳ được mô tả dưới đây, ở dạng cụ thể của chúng hoặc ở dạng muối ăn được, có thể được kết hợp với lượng hữu hiệu với sản phẩm thức ăn hoặc thuốc hoặc tiền chất của nó bằng các quy trình và/hoặc phương pháp được mô tả ở đây, hoặc bằng các quy trình bất kỳ khác mà các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực điều chế các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc hoặc tiền chất của chúng đều biết rõ, để tạo ra sản phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của chúng có vị savory hoặc vị ngọt thay đổi.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là gốc hydrocacbon có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại hoặc gốc vô cơ, và mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là H hoặc một hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại; tốt hơn nếu R^1, R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm arylalkenyl, heteroarylalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, $-R^4OH$, $-R^4CN$, $-R^4CO_2H$, $-R^4CO_2R^5$, $-R^4COR^5$, $-R^4CONR^5R^6$, $-R^4NR^5R^6$, $-R^4N(R^5)COR^6$, $-R^4SR^5$, $-R^4SOR^5$, $-R^4SO_2R^5$, $-R^4SO_2NR^5R^6$ và $-R^4N(R^5)SO_2R^6$, hoặc các nhóm được thế tùy ý của chúng và tốt hơn nếu một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là H; trong đó mỗi nhóm R^4 độc lập là một gốc hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tốt hơn là độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_6)$ alkylen hoặc $(C_1$-$C_6)$ alkoxyalkylen; và trong đó mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập là H hoặc gốc hydrocacbon có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tốt hơn là độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_6)$ alkyl hoặc $(C_1$-$C_6)$ alkoxyalkyl.

Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là gốc hữu cơ hoặc

gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý từ 1 đến 20, 15, 10, 8, 7, 6, hoặc 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho.

Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), một trong số các nhóm R^2 và R^3 tùy ý là H, và một hoặc cả hai nhóm R^2 và R^3 là gốc hữu cơ hoặc gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý từ một đến mười nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho.

Hợp chất có công thức (I) là "các phân tử tương đối nhỏ" so với nhiều phân tử sinh học, và có thể có các giới hạn khác nhau về kích thước vật lý tuyệt đối chung, trọng lượng phân tử, và các đặc tính vật lý của chúng, sao cho ít nhất chúng có thể tan được phần nào trong môi trường nước, và có kích thước thích hợp để gắn hữu hiệu với thụ thể vị heterodime T1R1/T1R3 hoặc T1R2/T1R3 tương ứng, các thụ thể này có chung tiểu đơn vị protein T1R3.

Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, MSG được cho là gắn với tiểu đơn vị T1R1 của thụ thể vị "savory" T1R1/T1R3, và một số chất tạo ngọt đã biết gắn với tiểu đơn vị T1R2 của các thụ thể vị ngọt T1R2/T1R3. Do đó, việc tác giả sáng chế đã bất ngờ và ngạc nhiên phát hiện được rằng các hợp chất amit có công thức (I) có thể có nhiều đặc điểm lý hóa giống nhau, và đôi khi có thể gắn với một hoặc cả thụ thể savory lẫn thụ thể vị ngọt, có lẽ là có lý và/hoặc hợp lý theo quan điểm hóa học/sinh hóa/sinh học.

Để làm ví dụ về minh hoạ về các đặc tính lý hóa và/hoặc các giới hạn lý/hóa giống nhau của các hợp chất amit có vị savory và/hoặc vị ngọt có công thức (I), theo tất cả các phương án về hợp chất có công thức (I), trọng lượng phân tử của hợp chất có công thức (I) nên nhỏ hơn 800g, hoặc theo các phương án có liên quan khác, trọng lượng phân tử này nên nhỏ hơn hoặc bằng 700g, 600g, 500g, 450g, 400g, 350g, hoặc 300g.

Tương tự, hợp chất có công thức (I) có thể có khoảng trọng lượng phân tử được ưu tiên, ví dụ như trong lượng phân tử nằm trong khoảng từ 175 đến khoảng 500g, từ 200 đến khoảng 450g, từ 225 đến khoảng 400g, từ 250 đến khoảng 350g.

Theo các phương án liên quan, R^1 có từ 3 đến 16 nguyên tử cacbon hoặc từ 4 đến 14 nguyên tử cacbon hoặc từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon, và 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5

nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, flo, hoặc clo, và/hoặc ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có từ 3 đến 16 nguyên tử cacbon và 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, flo, hoặc clo; hoặc tốt hơn là ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có từ 4 đến 14 nguyên tử cacbon và 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, flo; hoặc còn tốt hơn nữa nếu ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon và 0, 1, 2, hoặc 3 các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh.

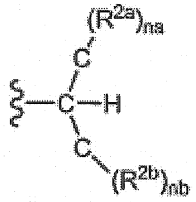
Ngoài các tính chất lý hóa và/hoặc các giới hạn chung đã mô tả ở trên mà các phân nhóm khác nhau của hợp chất có công thức (I) có vị ngọt và savory có thể có, hợp chất có công thức (I) cũng có thể có chung các dấu hiệu cấu trúc hóa học hoặc các nhóm hoặc gốc hóa học được xác định cụ thể hơn, như được mô tả dưới đây.

Ví dụ, theo một số phương án, R^1, R^2, và R^3 có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm arylalkenyl, heteroarylalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, $-R^4OH$, $-R^4OR^5$, $-R^4CN$, $-R^4CO_2H$, $-R^4CO_2R^5$, $-R^4COR^5$, $-R^4SR^5$, và $-R^4SO_2R^5$, và các dẫn xuất tùy ý được thế của chúng có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm cacbonyl, amino, hydroxyl, hoặc halogen, và trong đó R^4 và R^5 là các gốc hydrocacbon có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Theo các phương án liên quan khác về các hợp chất amit có công thức (I), R^1, R^2 và R^3 có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm arylalkenyl, heteroarylalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, aryl và heteroaryl, và các dẫn xuất tùy ý được thế của chúng có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm cacbonyl, amino, hydroxyl, hoặc clo, hoặc flo. Theo cả hai phương án vừa nêu, nhóm các nhóm thế tùy ý khác và được ưu tiên là các nhóm thế có thể độc lập được chọn từ các nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), một trong số các nhóm R^2 và R^3 là hydro và nhóm R^2 hoặc R^3 còn lại là gốc hoặc nhóm hữu cơ. Ví dụ, theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2

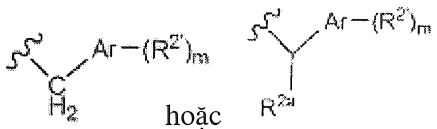
hoặc R^3 là gốc hữu cơ mạch nhánh hoặc mạch vòng có nguyên tử cacbon được liên kết trực tiếp với cả (a) nguyên tử nitơ của amit và (b) hai nguyên tử cacbon nữa của các gốc hữu cơ khác, gốc này là gốc hữu cơ mạch nhánh hoặc mạch vòng chứa các nguyên tử hydro và tùy ý tới 10 nguyên tử cacbon, và tuỳ ý có từ 0 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, flo, và clo. Các nhóm R^2 và R^3 mạch nhánh bao gồm các gốc hữu cơ có công thức:



trong đó na và nb độc lập được chọn từ 1, 2, và 3, và mỗi nhóm thế R^{2a} hoặc R^{2b} độc lập được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, hoặc gốc chứa nguyên tử cacbon tùy ý có từ 0 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, và halogen. Theo một số phương án, nhóm R^{2a} hoặc R^{2b} là các nhóm thế độc lập, nhưng theo các phương án khác, một hoặc nhiều nhóm R^{2a} hoặc R^{2b} có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I) này, ít nhất một trong số các nhóm R^2 và R^3 là nhóm alkyl mạch nhánh có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon, hoặc ít nhất một trong số các nhóm R^2 và R^3 là vòng xycloalkyl hoặc xycloalkenyl có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án của R^2 và R^3 này, gốc alkyl mạch nhánh hoặc vòng xycloalkyl hoặc xycloalkenyl có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về các hợp chất amit có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 và R^3 là gốc "benzylic" có cấu trúc sau:



trong đó Ar là vòng thơm hoặc dị vòng thơm như phenyl, pyridyl, furanyl, thiofuranyl, pyrolyl, hoặc hệ vòng thơm tương tự, m bằng 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{2'}$ độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3,

SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy, và mỗi nhóm thế R^{2a} có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, xycloalkyl, $-R^4OH$, $-R^4OR^5$, $-R^4CN$, $-R^4CO_2H$, $-R^4CO_2R^5$, $-R^4COR^5$, $-R^4SR^5$, và $-R^4SO_2R^5$.

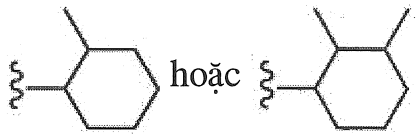
Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là nhóm C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh. Các nhóm C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh này được phát hiện là nhóm R^2 có hiệu quả cao đối với cả hợp chất amit có vị savory lẫn hợp chất amit có vị ngọt. Theo các phương án khác, nhóm C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là nhóm axit carboxylic được thế ở vị trí α hoặc este alkyl thấp của axit carboxylic được thế ở vị trí α. Tốt hơn nếu ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 este alkyl thấp (đặc biệt là metyl) của axit carboxylic được thế ở vị trí α. Theo một số phương án được ưu tiên, gốc axit carboxylic được thế ở vị trí α hoặc este của axit carboxylic được thế ở vị trí α tương ứng với các gốc của α-axit amin quay quang và có trong tự nhiên hoặc este của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó.

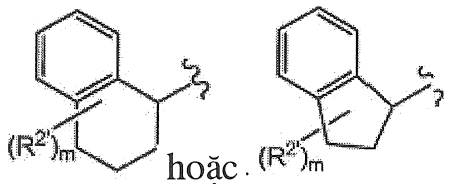
Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, OH, CN, CO_2H, CHO, COR^6, CO_2R^6, SR^6, halogen, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, và heteroaryl: và R^6 là C_1-C_6 alkyl. Tốt hơn nếu vòng aryl hoặc heteroaryl này được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng phenyl, pyridyl, furanyl, thiofuranyl, hoặc pyrolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, hoặc nhân dị vòng no có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, hydroxy, và halogen. Theo một số phương án khác, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xycloоctyl, hoặc piperidyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo một số phương án được ưu tiên, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là nhóm xyclohexyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm metyl. Ví dụ về các vòng xyclohexyl được thế metyl này là vòng có công thức sau:



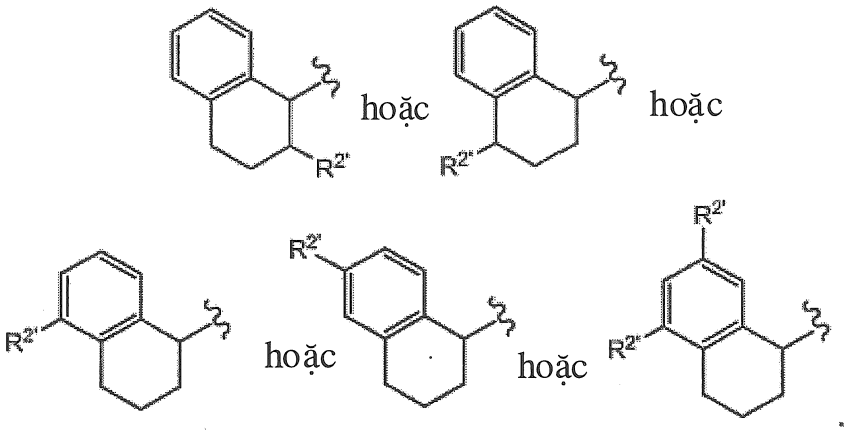
Theo nhiều phương án của hợp chất có công thức (I), đặc biệt là các hợp chất có hoạt tính đối với các thụ thể vị ngọt, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng 1-(1,2,3,4) tetrahydronaphtalen hoặc vòng 2,3-dihydro-1H-inden có công thức:



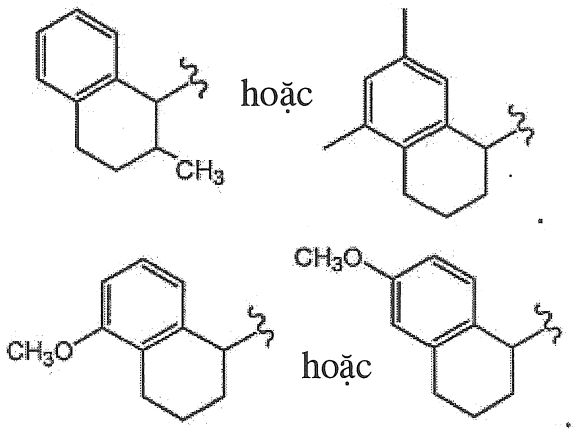
trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{2'}$ có thể được liên kết với vòng thơm hoặc vòng không thơm và độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Cần hiểu rằng hiện tượng đồng phân dị cấu quang học và/hoặc đồng phân không đối quang có thể xảy ra trên các vòng xyclohexyl hoặc xyclopentyl của các nhóm thế này, và các chất đồng phân dị cấu quang học và/hoặc chất đồng phân không đối quang thường có thể có hoạt tính sinh học ít nhất là khác nhau ở mức độ nào đó.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng 1-

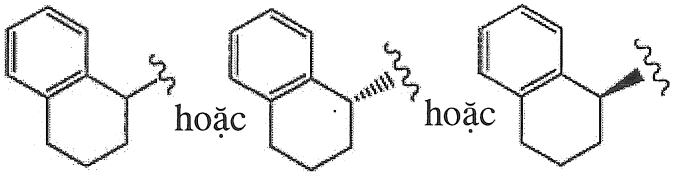
(1,2,3,4) tetrahydronaphtalen có một số kiểu thế được ưu tiên. Cụ thể, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có thể có công thức sau:



trong đó mỗi nhóm $R^{2'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Tương tự, theo một số phương án được ưu tiên, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có thể có công thức sau:



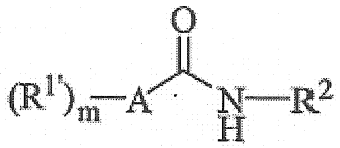
Theo một số phương án, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 là vòng 1-(1,2,3,4) tetrahydronaphtalen không được thế ở dạng raxemic hoặc dạng quay quang, như được thể hiện dưới đây:



Các hợp chất thơm hoặc dị vòng thơm

Theo nhiều phương án được ưu tiên về các hợp chất amit có công thức (I) có

một hoặc cả hoạt tính của chất chủ vận thụ thể vị savory lẫn thụ thể vị ngọt, phân nhóm hợp chất amit được ưu tiên có công thức (II) sau:

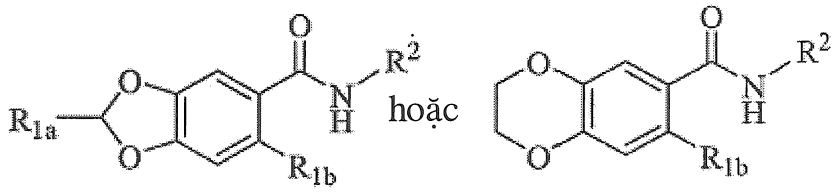


(II)

trong đó A là vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ nhóm alkyl, alkoxy, alkoxy-alkyl, hydroxyalkyl, OH, CN, CO_2H, CO_2R^6,CHO, COR^6, SR^6, halogen, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng, aryl, và heteroaryl; và R^6 là C_1-C_6 alkyl, và R^2 có thể là nhóm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc nhóm tương tự.

Theo một số phương án, nhóm A của hợp chất có công thức (II) chứa vòng aryl, *nghĩa là* nhóm này chứa ít nhất một vòng benzen thơm có 6 cạnh. Các vòng aryl này bao gồm ít nhất là vòng benzen và naphtalen, các vòng này có thể không được thế, nhưng theo nhiều phương án, chúng được thế bằng ít nhất 1, 2, hoặc 3 nhóm thế $R^{1'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo một số phương án được ưu tiên, một hoặc hai nhóm thế $R^{1'}$ được liên kết với nhau để tạo thành vòng alkylendioxy no trên vòng phenyl, như được minh họa bằng các công thức được ưu tiên (IIa) và (IIb) sau đây;

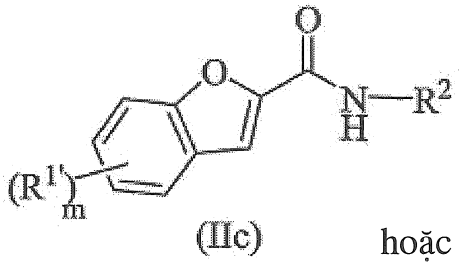


(IIa) (IIb)

trong đó R_{1a} và R_{1b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc theo cách khác R_{1a} và R_{1b} độc lập là hydro hoặc metyl, hoặc theo cách khác cả R_{1a} và R_{1b} đều là hydro.

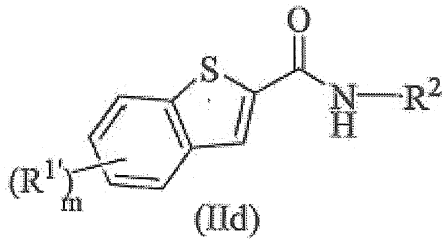
Theo nhiều phương án về các hợp chất amit có công thức (II), A là vòng heteroaryl, và thông thường là vòng heteroaryl có một vòng hoặc có hai vòng ngưng tụ. Các nhóm heteroaryl có hai vòng ngưng tụ được minh hoạ bằng các hợp chất

benzofuran (Công thức IIc) và benzothiofuran (Công thức (IId) dưới đây:



(IIc)

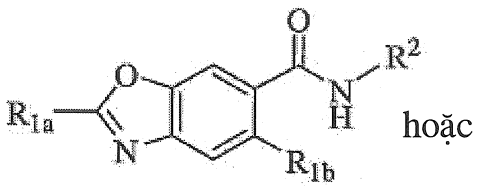
hoặc



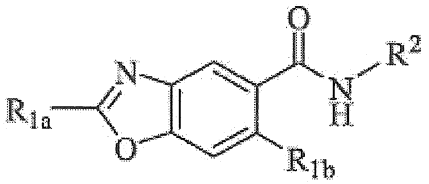
(IId)

trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3 và mỗi nhóm $R^{1'}$ có thể được liên kết với vòng phenyl hoặc heteroaryl và mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Các ví dụ khác về hợp chất có nhóm A là nhóm heteroaryl có hai vòng ngưng tụ là hợp chất benzoxazol (Công thức (IIe) và (Công thức (IIf) sau đây:



hoặc

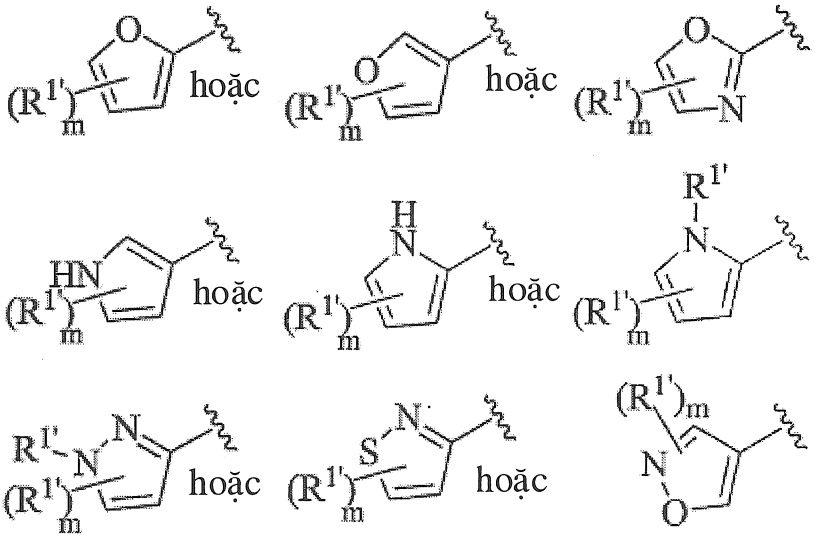


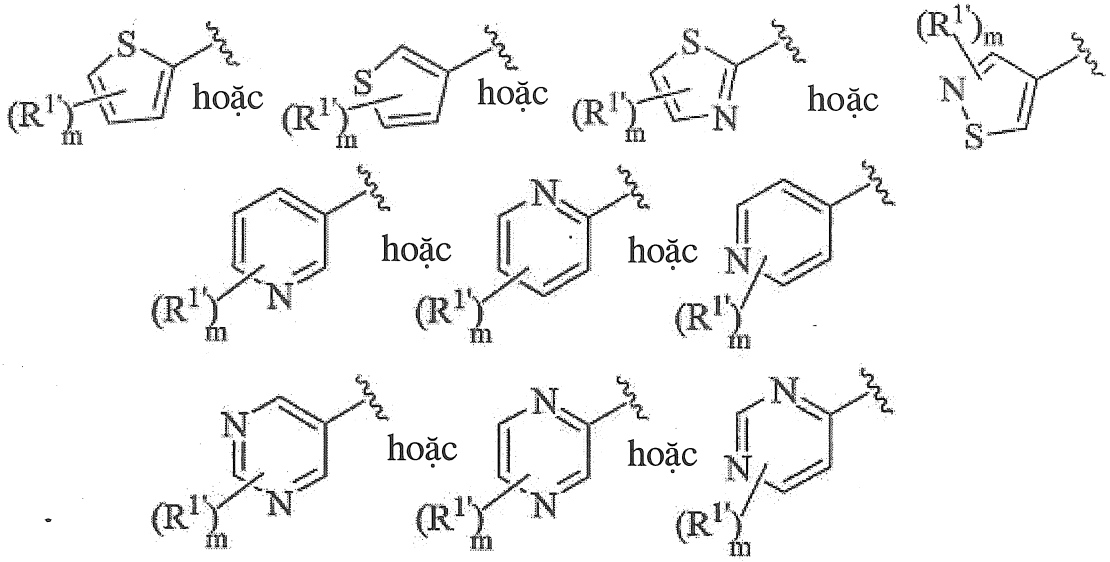
(IIe)

(IIf)

trong đó R_{1a} hoặc R_{1b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp.

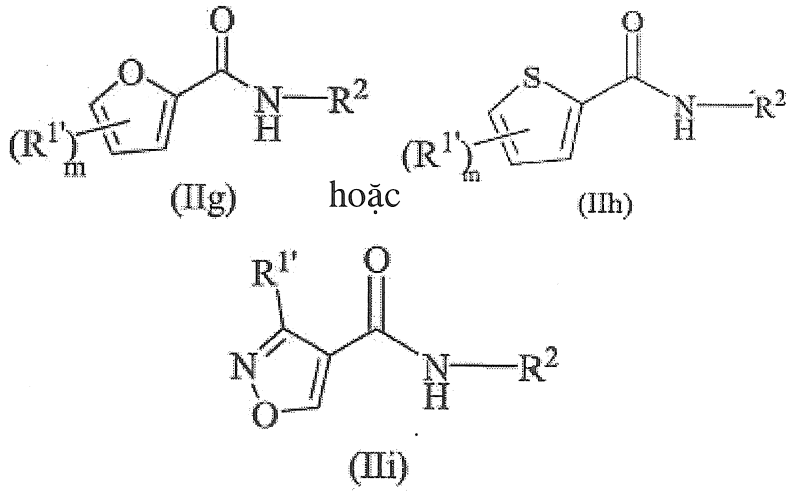
Theo nhiều phương án về các hợp chất amit có công thức (II), A là vòng heteroaryl đơn vòng. Các nhóm heteroaryl có thể được sử dụng làm nhóm A trong hợp chất Công thức (II) được ví dụ bằng các cấu trúc sau đây:





trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

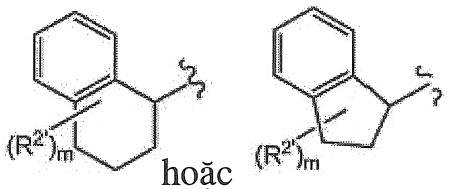
Theo một số phương án được ưu tiên về hợp chất có công thức (II), A là vòng furan, thiofuran, hoặc oxazol được thế, để tạo thành hợp chất có các Công thức (IIg), (IIh) và (IIi):



trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3 và mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3,SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo một số phương án trong số các phương án này, m bằng 1 hoặc 2.

Theo nhiều phương án về các hợp chất thuộc các nhóm hợp chất có công thức (II) khác nhau vừa được mô tả trên đây, ít nhất một trong số các nhóm R^2 hoặc R^3 có thể là C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh; axit carboxylic được thế ở vị trí α hoặc este

alkyl thấp của axit carboxylic được thế ở vị trí α; vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy; xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm metyl; hoặc vòng 1-(1,2,3,4) tetrahydronaphtalen hoặc vòng 2,3-dihydro-1H-inden có công thức:



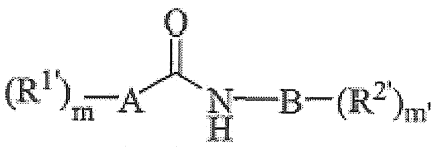
hoặc

trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{2'}$ có thể được liên kết với cả vòng thơm hoặc vòng không thơm và độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy; như được mô tả ở trên đối với các hợp chất amit có công thức (I).

Nhóm hợp chất amit thơm hoặc dị vòng thơm có Công thức (II) được mô tả ngay trên đây bao gồm nhiều chất chủ vận rất tốt đối với thụ thể vị savory ("umami") T1R1/T1R3, và/hoặc thụ thể vị ngọt T1R2/T1R3, ở nồng độ hợp chất amit rất thấp là mức micromol hoặc thấp hơn, và có thể tạo cảm giác rõ rệt về vị savory (umami) ở người, và/hoặc có thể dùng làm chất tăng vị savory (umami) của MSG, hoặc làm tăng đáng kể hiệu quả của nhiều chất tạo ngọt khác nhau đã biết, đặc biệt là các chất tạo ngọt trên cơ sở sacarit.

Do đó, nhiều hợp chất amit thơm hoặc dị vòng thơm có công thức (II) có thể được dùng làm các chất điều vị savory hoặc vị ngọt hoặc chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt khi tiếp xúc với các sản phẩm và/hoặc chế phẩm thức ăn khác nhau, hoặc các tiền chất của chúng, như được mô tả ở đây.

Trong một phân nhóm hợp chất có công thức (I) khác, hợp chất amit có Công thức (III):

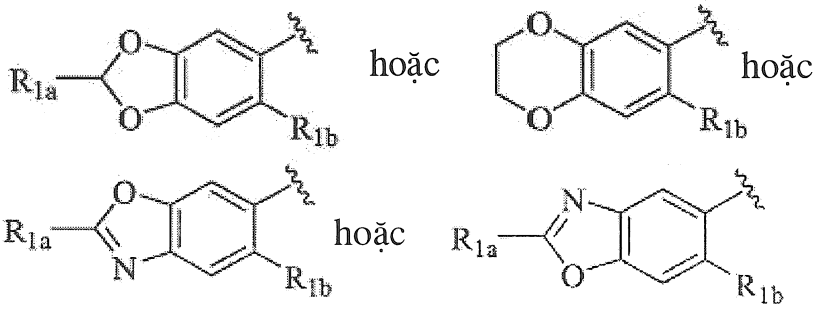


(III)

trong đó A chứa vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, hydroxyalkyl, OH, CN, CO_2H, CHO, COR^6, CO_2R^6, SH, SR^6, halogen, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, và heteroaryl và R^6 là C_1-C_6 alkyl; B là nhóm aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; m′ bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; $R^{2'}$ được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, OH, CN, CO_2H, CHO, COR^6, CO_2R^6, SR^6, halogen, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, và heteroaryl: và R^6 là C_1-C_6 alkyl.

Trong hợp chất có công thức (III), các nhóm thế $R^{1'}$ và $R^{2'}$ tùy ý cũng có thể độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3,SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Trong hợp chất có công thức (III), cả vòng A lẫn vòng B đều chứa vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Đối với vòng A, phương án bất kỳ nêu trên về vòng A trong hợp chất có công thức (II), kể cả phenyl và các nhóm heteroaryl có một vòng và hai vòng có thể đều là thích hợp. Theo một số phương án về nhóm có hai vòng, vòng A của hợp chất có công thức (III) có cấu trúc sau đây:



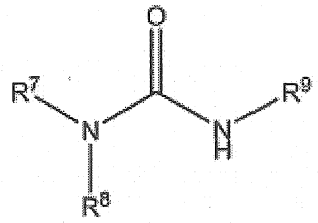
trong đó R_{1a} và R_{1b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp.

Trong hợp chất có công thức (III), vòng B thường là vòng aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng tùy ý được thế, như phenyl, pyridyl, furanyl, thiofuranyl, pyrolyl, và các vòng đơn tương tự. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) trong đó B là phenyl, *nghĩa là* trong đó hợp chất amit được điều chế dễ dàng từ tiền chất anilin được thế, trong nhiều trường hợp có thể là hợp chất hóa học đã biết, nhưng tác giả sáng chế tin rằng trước đây chưa biết rằng các hợp chất này có thể được sử dụng làm chất điều vị umami rất hữu hiệu, ở nồng độ nhỏ hơn mức micromol hoặc thấp hơn, ví dụ xem số liệu về hợp chất A1 trong bảng 1 dưới

đây.

Hợp chất ure

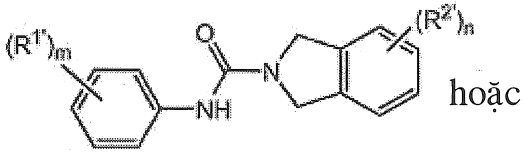
Trong một phân nhóm khác của các hợp chất amit có công thức (I), hợp chất amit là hợp chất ure có công thức (IV):



(IV)

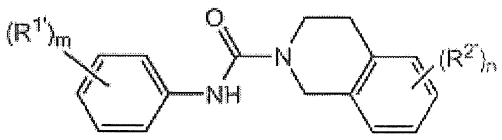
trong đó, mỗi gốc R^7, R^8 và R^9 là gốc hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại hoặc một gốc vô cơ, và tốt hơn là độc lập được chọn từ nhóm arylalkenyl, heteroarylalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế, hoặc một trong số các nhóm R^7 hoặc R^8 có thể là và thường là H.

Theo một số phương án về hợp chất ure có công thức (IV), R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành dị vòng hoặc vòng heteroaryl có 5, 6, hoặc 7 nguyên tử trong vòng, vòng này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Ví dụ về hợp chất ure này có thể là hợp chất có Công thức (IVa) và (IVb):



(IVa)

hoặc



(IVb)

trong đó m và n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{1'}$ và $R^{2'}$ độc lập được chọn từ flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo các phương án này, tốt hơn nếu n bằng 0.

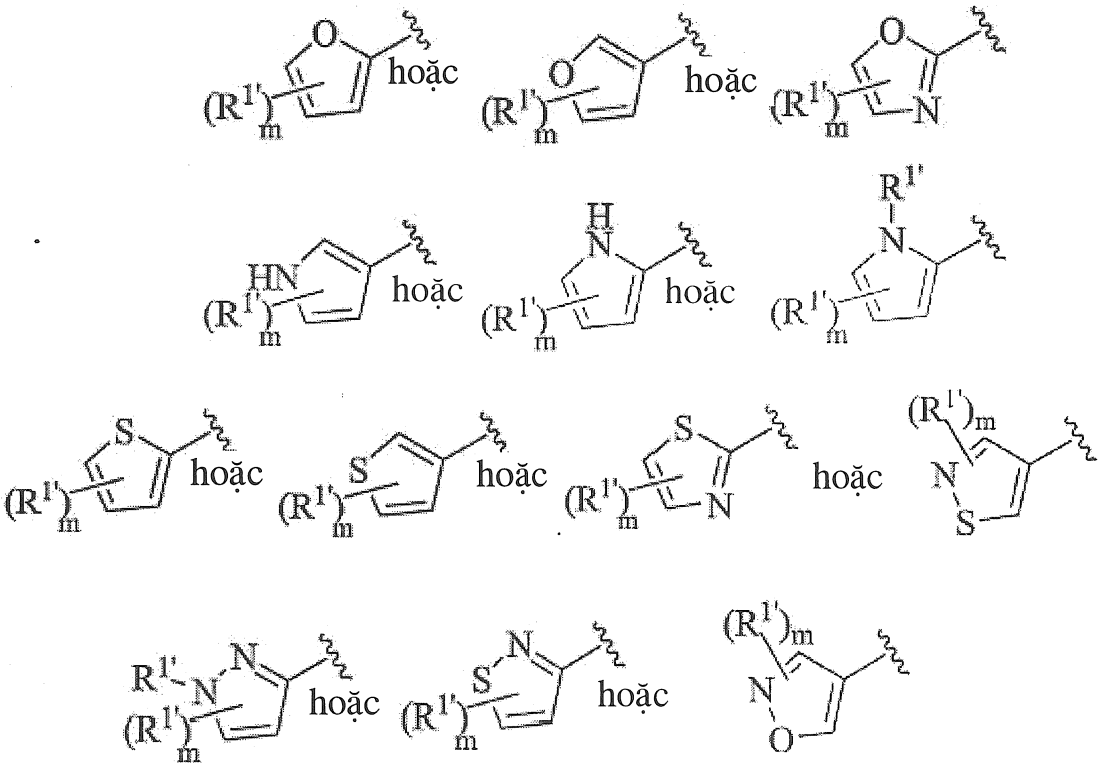
Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), R^9 và một trong số các nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ các nhóm arylalkenyl,

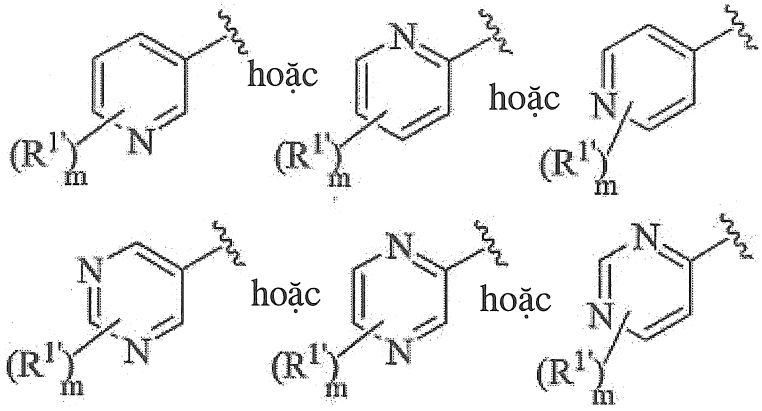
heteroarylalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm chứa nguyên tử cacbon này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), R^9 và một trong số các nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ arylalkyl, heteroarylalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, dị vòng, và heteroaryl, mỗi nhóm này có thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, clo, và flo.

Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), R^9 và một trong số các nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm alkyl, phenyl, xyclohexyl, hoặc pyridyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý chứa từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), ít nhất một trong số các nhóm R^7 và R^8 là một trong số các nhóm dị vòng thơm có công thức sau:

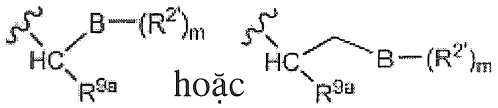




trong đó m bằng 0, 1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ hydro, nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo các phương án này, tốt hơn nếu R^9 là C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh, arylalkyl, hoặc xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), ít nhất một trong số các nhóm R^7 và R^8 là vòng phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo các phương án này, tốt hơn nếu R^9 là C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh, arylalkyl, hoặc xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), R^9 là nhóm C_3-C_{10} alkyl mạch nhánh. Theo các phương án khác về hợp chất ure có công thức (IV), R^9 có cấu trúc sau:

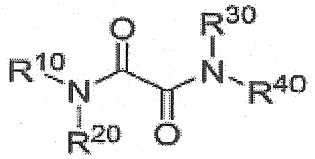


trong đó B là vòng phenyl, pyridyl, furanyl, thiofuranyl, pyrol, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc piperidyl, m bằng 0,1, 2, hoặc 3, và mỗi nhóm $R^{2'}$ độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt,

metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy, và R^{9a} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy-alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, xycloalkyl, $-R^4OH$, $-R^4O\ R^5$ $-R^4CN$, $-R^4CO_2H$, $-R^4CO_2R^5$, $-R^4COR^5$, $-R^4SR^5$, và $-R^4SO_2R^5$ có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon.

Hợp chất oxalamit

Trong một phân nhóm khác của các hợp chất amit có công thức (I), hợp chất amit là hợp chất oxalamit có công thức (V):



(V)

trong đó mỗi nhóm R^{10} và R^{30} độc lập là gốc hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, hoặc tốt hơn nếu R^{10} và R^{30} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm arylalkyl, heteroarylalkyl, dị vòng-alkyl, hoặc các nhóm được thế tùy ý của chúng, và

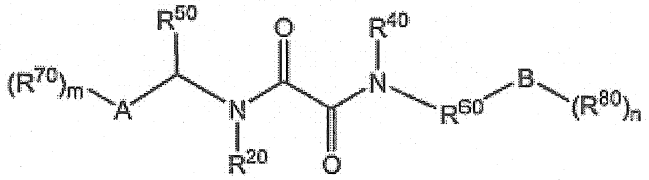
mỗi nhóm R^{20} và R^{40} độc lập là H hoặc gốc hydrocacbon, gốc này có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại; tốt hơn nếu R^{20} và R^{40} là H hoặc C_1-C_3 alkyl, hoặc các nhóm được thế tùy ý của chúng. Tốt hơn nữa nếu R^{20} và R^{40} là H. Ngoài ra, nhóm R^{10} và R^{30} có thể có 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3,SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo phương án được ưu tiên của hợp chất oxalamit có công thức (V), R^{10} và R^{30} độc lập là gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho, và trong đó R^{20} và R^{40} độc lập được chọn từ hydro và gốc hydrocacbon có ít nhất ba nguyên tử cacbon và tùy ý từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, các nguyên tử halogen, hoặc phospho.

Theo nhiều phương án được ưu tiên của hợp chất oxalamit có công thức (V), R^{20} và R^{40} là hydro. Theo các phương án này, R^{10} và R^{30} có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkyl-alkyl, và dị vòng-alkyl có từ 5 đến 15 nguyên tử cacbon, trong đó mỗi gốc R^{10} và R^{30} có thể tùy ý

chứa từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo nhiều phương án của hợp chất oxalamit có công thức (V), hợp chất oxalamit có công thức (Va):



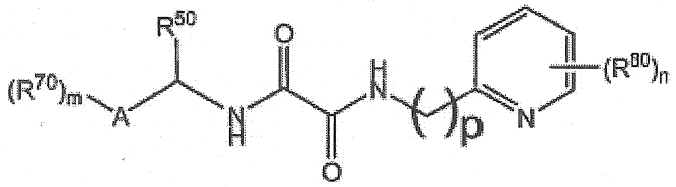
(Va)

trong đó A và B độc lập là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc dị vòng có từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng; m và n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc nằm trong khoảng từ 4 đến 8; R^{20} và R^{40} là hydro, R^{50} là hydro hoặc nhóm alkyl hoặc alkyl được thế chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; nhóm R^{60} là không có mặt hoặc R^{60} là nhóm C_1-C_5 alkylen hoặc C_1-C_5 alkylen được thế; R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, OH, SR^9, halogen, CN, NO_2, CO_2R^9, COR^9, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, SOR^9, SO_2R^9, $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng; R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và C_1-C_6 alkenyl.

Theo các phương án được ưu tiên của hợp chất oxalamit có công thức (Va), R^{60} là nhóm -CH_2CH_2-, A và B độc lập được chọn từ vòng phenyl, pyridyl, furanyl, thiofuranyl và pyrolyl và R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

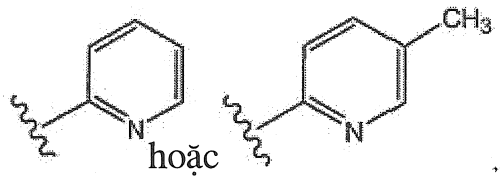
Theo một số phương án của hợp chất oxalamit có công thức (Va), A và B độc lập là vòng phenyl, pyridyl, furanyl, benzofuranyl, pyrol, benzothiophen, piperidyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl; m và n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; R^{20} và R^{40} là hydro; R^{50} là hydro hoặc metyl; R^{60} là nhóm C_1-C_5 alkylen hoặc tốt hơn là nhóm alkylen có 2 nguyên tử cacbon; R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

Theo nhiều phương án của hợp chất oxalamit có công thức (V), hợp chất oxalamit này có công thức (Vb):



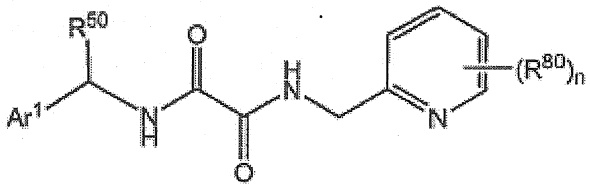
(Vb)

trong đó A là vòng phenyl, pyridyl, furanyl, pyrol, piperidyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl; m và n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; R^{50} là hydro hoặc metyl; P bằng 1 hoặc 2; và R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy, hoặc hai nhóm R^{70} cùng nhau tạo thành vòng metylendioxy. Theo một số phương án của hợp chất oxalamit có công thức (Vb), gốc pyridyl-R^{80} có cấu trúc sau:



hoặc

Theo một số phương án được ưu tiên của các hợp chất amit có công thức (V), hợp chất oxalamit có công thức (Vc):

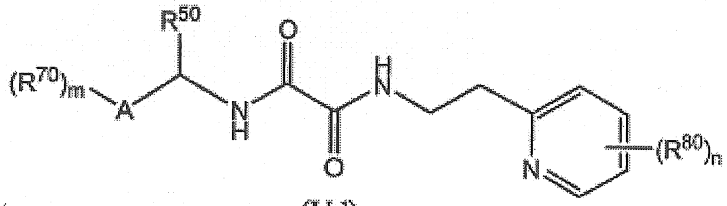


(Vc)

trong đó Ar^1 là vòng aryl hoặc heteroaryl được thế chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon; R^{50} là hydro hoặc nhóm metyl; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; mỗi nhóm R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Theo một số phương án của hợp chất oxalamit có công thức (Vc), Ar^1 là nhóm phenyl được thế một lần ở vị trí 2, 3 hoặc 4, phenyl được thế hai lần ở vị trí 2,4-, 2,3-, 2,5, 2,6, 3,5-, hoặc 3,6, 3-alkyl-4-phenyl được thế, phenyl được thế ba lần trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề cùng nhau tạo thành vòng metylendioxy trên vòng phenyl. Theo một số phương án

của hợp chất oxalamit có công thức (Vc), Ar^1 là vòng heteroaryl được thế chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon và trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

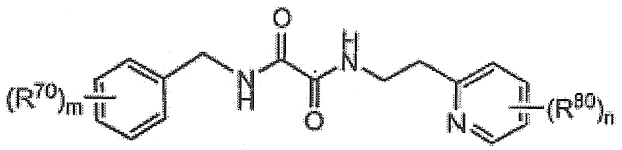
Theo một số phương án được ưu tiên về các hợp chất amit có công thức (V), hợp chất oxalamit có công thức (Vd):



(Vd)

trong đó A là vòng aryl hoặc heteroaryl được thế chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon; R^{50} là hydro hoặc metyl; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; mỗi nhóm R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Tốt hơn nếu A là vòng phenyl, pyridyl, furanyl, pyrol, piperidyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl tùy ý được thế bằng 1, 3, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy.

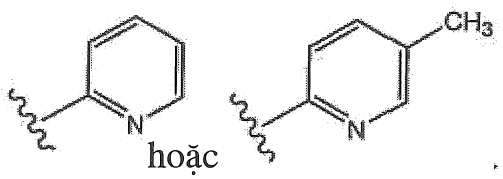
Theo một số phương án được ưu tiên của các hợp chất amit có công thức (V), hợp chất oxalamit có công thức (Ve):



(Ve)

trong đó m và n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, OH, SR^9, halogen, CN, NO_2, CO_2R^9, COR^9, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, SOR^9, SO_2R^9, $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng; và R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và C_1-C_6 alkenyl. Tốt hơn nếu R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl,

triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Tốt hơn nếu gốc pyridyl-R^{80} của hợp chất oxalamit có công thức (Ve) có cấu trúc sau:

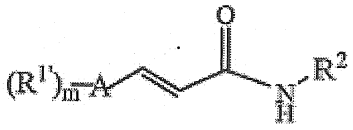


hoặc

Như có thể nhận thấy khi xem xét các Ví dụ dưới đây, hợp chất oxalamit có các công thức từ (Va) đến (Ve) là các chất chủ vận rất tốt của các thụ thể vị savory ("umami") T1R1/T1R3 ở nồng độ rất thấp, cỡ micromol hoặc thấp hơn, tạo ra cảm giác có thể nhận biết được về vị savory ("umami") ở người, và/hoặc có thể dùng làm các chất tăng vị savory (umami) của MSG. Do đó, hợp chất oxalamit có công thức (Vc), (Vd) và (Ve) có thể được dùng làm chất điều vị savory hoặc chất làm tăng vị savory khi tiếp xúc với các loại sản phẩm và/hoặc chế phẩm thức ăn, hoặc các tiền chất của chúng, như được mô tả ở đây.

Hợp chất acrylamit

Trong một phân nhóm khác của hợp chất amit có công thức (I), hợp chất amit là hợp chất acrylamit có công thức (VI):



(VI)

trong đó A là vòng aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi nhóm $R^{1'}$ độc lập được chọn từ alkyl, alkoxyl, alkoxy-alkyl, OH, CN, CO_2H, CO_2R^6, CHO, COR^6, SR^6, halogen, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, và heteroaryl, và R^2 có thể là phương án bất kỳ của nhóm R^2 đã được mô tả ở trên đối với hợp chất amit có công thức (I).

Trong một số hợp chất acrylamit có công thức (VI), A là vòng phenyl và m bằng 1, 2, 3 hoặc 4, hoặc tốt hơn nếu m bằng 1 hoặc 2, và $R^{1'}$ có thể độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CO_2CH_3, SEt, SCH_3, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy. Trong một số hợp chất acrylamit có công thức (VI), R^2 là nhóm C_3-C_{10} alkyl, hoặc este alkyl thấp của axit carboxylic được thế ở vị trí α.

Hợp chất dược dụng hoặc ăn được

Nhiều hợp chất amit có công thức (I) hoặc các phân nhóm khác nhau của nó có nhóm axit hoặc bazơ, do đó tùy thuộc vào tính axit hoặc bazơ ("độ pH") của chế phẩm thức ăn hoặc thuốc trong đó các hợp chất này được đưa vào mà các hợp chất này có thể có mặt dưới dạng muối, tốt hơn là muối ăn được (*nghĩa là* được hầu hết mọi người thừa nhận là an toàn, hoặc generally recognized as safe: GRAS) hoặc muối dược dụng (nhiều muối trong số các muối này đã được công nhận bởi Cơ quan thực phẩm và dược phẩm Mỹ).

Các hợp chất amit có công thức (I) có nhóm axit, như axit carboxylic, sẽ có xu hướng xuất hiện trong dung dịch dưới dạng anion cacboxylat (ở độ pH sinh lý gần trung tính), và do đó theo các phương án được ưu tiên, các hợp chất này sẽ chứa cation kết hợp ăn được và/hoặc dược dụng, nhiều cation trong số các cation này đã được các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các cation ăn được và/hoặc dược dụng này bao gồm cation kim loại kiềm (cation lithi, natri, và kali), cation kim loại kiềm thổ (magie, canxi, và các cation tương tự), hoặc cation amoni $(NH_4)^+$ hoặc cation amoni hữu cơ được thế như cation $(R\text{-}NH_3)^+$.

Các hợp chất amit có công thức (I) có các nhóm thế bazơ, như các nhóm dị vòng chứa nhóm amino hoặc nguyên tử nitơ, sẽ có xu hướng xuất hiện trong dung dịch dưới dạng các nhóm amoni cation (ở độ pH sinh lý gần trung tính, hoặc ở độ pH axit thường gặp trong nhiều loại thức ăn), và do đó theo các phương án được ưu tiên sẽ chứa anion kết hợp ăn được và/hoặc dược dụng, nhiều anion trong số này đã được các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các nhóm anion ăn được và/hoặc dược dụng này bao gồm dạng anion của các axit carboxylic khác nhau (axetat, xitrat, tartrat, muối anion của axit béo, *v.v.*), các halogenua (đặc biệt là florua hoặc clorua), nitrat, và các anion tương tự.

Tốt hơn nếu các hợp chất amit có công thức (I) và các phân nhóm khác nhau của nó là hợp chất ăn được, *nghĩa là* được cho là thích hợp để dùng trong thực phẩm hoặc đồ uống, và còn là chất dược dụng. Phương pháp thông thường để chứng minh rằng chất điều vị là chất ăn được là thử và/hoặc đánh giá hợp chất này bởi nhóm các chuyên gia thuộc Hiệp hội các nhà sản xuất chất chiết và đồ gia vị và được công bố là "đã được hầu hết mọi người thừa nhận là an toàn" (Generally Recognized As Safe: GRAS). Quy trình đánh giá FEMA/GRAS đối với các chất điều vị là phức tạp

nhưng các chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực chế biến sản phẩm thực phẩm đã biết rõ, như đã được Smith và các đồng tác giả mô tả trong bài báo có tiêu đề "GRAS Flavoring Substances 21," Food Technology, 57(5), trang 46-59, tháng 5 năm 2003.

Khi được đánh giá theo quy trình FEMA/GRAS, hợp chất điều vị mới sẽ được thử nghiệm theo cách thông thường để xác định tác dụng phụ gây độc bất kỳ trên chuột thử nghiệm khi cho các con chuột này sử dụng hợp chất cần thử nghiệm trong thời gian ít nhất là khoảng 90 ngày với nồng độ gấp 100 lần, hoặc 1000 lần, hoặc thậm chí ở các nồng độ cao hơn nữa so với nồng độ tối đa dự định cho phép của hợp chất trong loại sản phẩm thực phẩm cụ thể đang được xem xét để chấp thuận. Ví dụ, việc thử nghiệm các hợp chất amit theo sáng chế có thể bao gồm bước trộn hợp chất amit này với thức ăn của chuột và cho chuột thử nghiệm như chuột Crl:CD(SD)IGS BR ăn hỗn hợp này ở nồng độ khoảng 100mg/kg thể trọng/ngày trong 90 ngày, và sau đó giết và đánh giá chuột theo các quy trình thử nghiệm y học khác nhau để chứng tỏ rằng hợp chất amit có công thức (I) không có các tác dụng gây độc có hại trên chuột.

Hợp chất theo sáng chế dùng làm chất làm tăng vị savory hoặc vị ngọt

Các hợp chất amit có công thức (I) và các phân nhóm và các loại khác nhau của nó, như được mô tả ở trên, được dự định dùng làm chất điều vị savory hoặc điều vị ngọt hoặc chất làm thay đổi vị cho các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc. Như đã rõ từ phần mô tả và các Ví dụ thực hiện sáng chế ở đây, nhiều hợp chất có công thức (I) là các chất chủ vận thụ thể vị "savory" hT1R1/hT1R3, hoặc thụ thể vị ngọt hT1R2/hT1R3, ít nhất ở nồng độ hợp chất amit tương đối cao, và do đó nhiều hợp chất amit có công thức (I) có thể ít nhất có ứng dụng nhất định để làm chất điều vị savory hoặc điều vị ngọt hoặc chất làm tăng vị, ít nhất là ở nồng độ tương đối cao.

Tuy nhiên, tốt hơn là sử dụng lượng chất điều vị nhân tạo này càng ít càng tốt, để làm giảm đến mức tối thiểu cả chi phí lẫn tác dụng phụ không mong muốn bất kỳ đối với sức khỏe khi sử dụng hợp chất có công thức (I) ở nồng độ cao. Do đó, cần thử nghiệm chất có công thức (I) về hiệu quả của nó làm chất chủ vận thụ thể vị ở nồng độ thấp hơn, để xác định hợp chất amit tốt nhất và có hiệu quả nhất trong số các hợp chất có công thức (I). Như được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO 03/001876, và Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2003-0232407 A1, và

như được mô tả dưới đây, đã có các quy trình dùng trong phòng thí nghiệm để xác định hoạt tính chủ vận của các hợp chất đối với thụ thể vị "savory" hT1R1/hT1R3 và thụ thể vị ngọt hT1R2/hT1R3. Các phương pháp này thường xác định "EC_{50}", *nghĩa là* nồng độ mà tại đó hợp chất có tác dụng hoạt hóa 50% thụ thể liên quan.

Tốt hơn nếu các hợp chất amit có công thức (I) là chất làm thay đổi vị savory có EC_{50} đối với thụ thể hT1R1/hT1R3 nhỏ hơn khoảng 10 μM. Tốt hơn nữa là, hợp chất amit có EC_{50} đối với thụ thể hT1R1/hT1R3 nhỏ hơn khoảng 5 μM, 3 μM, 2 μM, 1 μM, hoặc 0,5 μM.

Tốt hơn nếu các hợp chất amit có công thức (I) là chất làm thay đổi vị ngọt hoặc chất làm tăng vị ngọt có EC_{50} đối với thụ thể hT1R2/hT1R3 nhỏ hơn khoảng 10μM. Tốt hơn nữa nếu hợp chất amit có EC_{50} đối với thụ thể hT1R2/hT1R3 nhỏ hơn khoảng 5μM, 3μM, 2μM, 1μM, hoặc 0,5μM.

Theo một số phương án, các hợp chất amit có công thức (I) là chất làm thay đổi vị savory hoặc chất tăng cường hoạt tính chủ vận của mononatri glutamat đối với thụ thể hT1R1/hT1R3. Quy trình thử nghiệm được mô tả dưới đây là quy trình thử nghiệm để xác định chỉ số được gọi là tỷ lệ EC_{50}, *nghĩa là* hòa tan hợp chất có công thức (I) trong nước chứa MSG, và xác định mức độ tác dụng của hợp chất amit làm giảm lượng MSG cần thiết để hoạt hóa 50% thụ thể hT1R1/hT1R3 có mặt. Tốt hơn nếu các hợp chất amit có công thức (I) khi được hòa tan trong dung dịch nước chứa khoảng 1μM hợp chất amit sẽ làm giảm EC_{50} của mononatri glutamat đối với thụ thể hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293-Gα15 ít nhất là 50%, *nghĩa là* hợp chất amit sẽ có tỷ lệ EC50 ít nhất là 2,0, hoặc tốt hơn là 3,0, 5,0, hoặc 7,0.

Mặc dù hiện nay chưa có thử nghiệm xác định tỷ lệ EC_{50} hữu hiệu đối với chất làm tăng vị ngọt, các hợp chất amit có công thức (I), và cụ thể hơn là nhiều hợp chất amit có công thức (II) được cho là có thể điều biến sự gắn của các chất tạo ngọt đã biết, ví dụ như sucroza, fructoza, glucoza, erythritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, chất tạo ngọt terpenoit, flavonoit hoặc protein tự nhiên đã biết, aspartam, sacarin, axesulfam-K, xyclamat, sucraloza, alitam hoặc erythritol, với thụ thể hT1R2/hT1R3. Thử nghiệm thích hợp về đặc tính tăng cường vị ngọt này có thể sẽ được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này thực hiện dễ dàng bằng cách sử dụng các dòng tế bào thích hợp biểu hiện thụ thể hT1R2/hT1R3.

Các thử nghiệm trên đây là rất hữu ích để xác định hợp chất có tính chất tăng cường hoặc cải biến vị savory và/hoặc vị ngọt mạnh nhất trong số các hợp chất amit có công thức (I), và kết quả của các thử nghiệm này được cho là có sự liên quan chặt chẽ với sự cảm nhận vị savory hoặc vị ngọt ở động vật và người, nhưng cuối cùng thì kết quả của thử nghiệm có thể được khẳng định, ít nhất là đối với hợp chất có hiệu lực mạnh nhất trong số hợp chất có công thức (I), bằng thử nghiệm về vị ở người. Các thử nghiệm về vị ở người này có thể định lượng và kiểm soát rất tốt bằng cách nếm hợp chất thử nghiệm trong dung dịch nước, so với dung dịch nước đối chứng, hoặc theo cách khác là nếm vị của hợp chất amit theo sáng chế trong chế phẩm thức ăn thực tế.

Do đó, để xác định hợp chất có hiệu lực mạnh hơn trong số các chất làm thay đổi vị savory hoặc các chất có vị savory, dung dịch nước chứa hợp chất amit với lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory phải có vị savory theo đánh giá của đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất 8 người thử nghiệm vị.

Để xác định hợp chất có hiệu lực mạnh hơn trong số các chất làm tăng vị savory, dung dịch nước chứa hợp chất amit có công thức (I) với lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory và 12mM mononatri glutamat sẽ có vị savory gia tăng so với dung dịch nước đối chứng chứa 12mM mononatri glutamat, như được xác định bởi đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất 8 người thử nghiệm vị. Tốt hơn nếu để xác định hợp chất có hiệu lực mạnh hơn trong số các chất làm tăng vị savory, dung dịch nước chứa hợp chất amit có công thức (I) với lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory (tốt hơn là khoảng 30, 10, 5, hoặc 2 ppm) và 12mM mononatri glutamat sẽ có vị savory gia tăng so với dung dịch nước đối chứng chứa 12mM mononatri glutamat và 100μM inosin monophosphat, như được xác định bởi đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất 8 người thử nghiệm vị.

Quy trình thử nghiệm vị tương tự ở người có thể được sử dụng để xác định một hợp chất trong số các hợp chất có công thức (I) là chất có vị ngọt hoặc là chất làm tăng vị ngọt hiệu quả hơn. Các chất làm thay đổi vị ngọt có công thức (I) được ưu tiên có thể được xác định khi sản phẩm thức ăn hoặc thuốc cải biến có vị ngọt hơn so với sản phẩm thức ăn hoặc thuốc đối chứng không chứa hợp chất amit, như được đánh giá bởi đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất 8 người thử vị.

Chất làm tăng vị ngọt có công thức (I) được ưu tiên có thể được xác định khi

dung dịch nước chứa lượng tạo vị ngọt của chất tạo ngọt đã biết được chọn từ nhóm bao gồm sucroza, fructoza, glucoza, erythritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, chất tạo ngọt terpenoit, flavonoit, hoặc protein tự nhiên đã biết, aspartam, sacarin, axesulfam-K, xyclamat, sucraloza, và alitam, và lượng có tác dụng làm thay đổi vị ngọt của hợp chất amit (tốt hơn là khoảng 30, 10, 5, hoặc 2 ppm) có vị ngọt hơn so với dung dịch nước đối chứng chứa lượng tạo vị ngọt của chất tạo ngọt đã biết, như được đánh giá bởi đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất 8 người thử vị. Trong các thử nghiệm về vị này, tốt hơn nếu sucroza có mặt ở nồng độ khoảng 6g/100ml, hỗn hợp gồm glucoza và fructoza theo tỷ lệ 50:50 có mặt ở nồng độ khoảng 6g/100ml, aspartam có mặt ở nồng độ khoảng 1,6 mM, axesulfam-K có mặt ở nồng độ khoảng 1,5mM, tốt hơn nếu xyclamat có mặt ở nồng độ khoảng 10mM, tốt hơn nếu sucraloza có mặt ở nồng độ khoảng 0,4mM, hoặc tốt hơn nếu alitam có mặt ở nồng độ khoảng 0,2 mM.

Sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều chế chế phẩm ăn được

Chất có vị, chất làm thay đổi vị, chất điều vị, chất làm tăng vị, chất điều vị và/hoặc chất làm tăng vị savory ("umami") theo sáng chế được sử dụng trong thực phẩm, đồ uống và chế phẩm thuốc mà trong đó hợp chất có vị savory hoặc vị ngọt thường được sử dụng. Các chế phẩm này bao gồm các chế phẩm dùng cho người và động vật bao gồm thức ăn dùng cho động vật nuôi, vật nuôi cảnh và động vật trong vườn thú.

Chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực chế biến và bán các chế phẩm ăn được (nghĩa là thực phẩm hoặc đồ uống, hoặc tiền chất hoặc chất làm thay đổi vị của chúng) đã biết rõ các nhóm, phân nhóm và các loại chế phẩm ăn được khác nhau, và sử dụng các thuật ngữ đã biết rõ và được thừa nhận trong lĩnh vự này để chỉ các chế phẩm ăn được trong khi chế biến và bán các chế phẩm khác nhau này. Danh mục các thuật ngữ trong lĩnh vực này được liệt kê dưới đây, và ở đây dự định là các phân nhóm và loại hợp chất có công thức (I) khác nhau có thể được dùng để làm thay đổi hoặc làm tăng vị savory và/hoặc vị ngọt của các chế phẩm ăn được dưới đây, ở dạng riêng lẻ hoặc ở tất cả các dạng hỗn hợp có thể có của chúng:

một hoặc nhiều loại kẹo, kẹo sôcôla, kẹo sôcôla dạng viên, kẹo sôcôla dạng thanh (countlines), kẹo sôcôla đóng trong túi (selfline/softline), các loại kẹo đóng hộp, các loại kẹo đóng hộp

thông thường, sôcôla dạng tiểu hoạ chứa rượu pha trộn (twist wrapped miniatures), sôcôla có bổ sung gia vị, sôcôla kèm đồ chơi, bánh caramen Peru (alfajores), các loại kẹo sôcôla khác, kẹo bạc hà, kẹo bạc hà thông thường, kẹo bạc hà cay, kẹo caramen, kẹo mềm, kẹo gôm, thạch và kẹo nhai, kẹo bơ cứng, caramen và kẹo nuga, kẹo có thuốc, kẹo que, kẹo cam thảo, các loại kẹo có đường khác, kẹo gôm, kẹo cao su, kẹo gôm có đường, kẹo gôm không đường, kẹo gôm chức năng, kẹo gôm thổi bóng, bánh mỳ, bánh mỳ đóng gói/bánh mỳ công nghiệp, bánh mỳ không đóng gói/bánh mỳ làm thủ công, bánh ngọt, bánh gatô, bánh gatô đóng gói/ bánh gatô công nghiệp, bánh gatô không đóng gói/ bánh gatô sản xuất thủ công, bánh quy, bánh quy phủ sôcôla, bánh quy xăng-đuých, bánh quy có độn, bánh quy mặn và bánh quy giòn, các sản phẩm thay thế bánh mỳ, ngũ cốc ăn sáng, ngũ cốc ăn liền, ngũ cốc ăn sáng cho gia đình, cốm, món ăn điểm tâm, các loại ngũ cốc ăn liền khác, ngũ cốc ăn sáng cho trẻ em, ngũ cốc ăn nóng, kem, kem ăn ngay (impulse ice-cream), kem sữa khẩu phần đơn, kem nước khẩu phần đơn, kem sữa nhiều gói, kem nước nhiều gói, kem mang về nhà, kem sữa mang về nhà, kem ăn tráng miệng, kem cân, kem nước mang về nhà, sữa chua đông lạnh, kem sản xuất thủ công, các sản phẩm từ sữa, sữa, sữa tươi/sữa thanh trùng, sữa tươi nguyên kem/sữa thanh trùng, sữa tươi bán tách kem/sữa thanh trùng, sữa lâu hỏng/sữa xử lý ở nhiệt độ rất cao (ultra high temperature heat treatment: uht), sữa nguyên kem lâu hỏng/uht, sửa bán tách kem lâu hỏng/uht, sữa lâu hỏng không béo/uht, sữa dê, sữa đặc/sữa đặc thanh trùng, sữa đặc/sữa đặc thanh trùng thông thường, sữa đặc cho thêm gia vị, sữa đặc chức năng và sữa đặc khác, đồ uống từ sữa cho thêm gia vị, đồ uống chỉ có sữa cho thêm gia vị, đồ uống có sữa cho thêm gia vị và nước quả ép, sữa đậu nành, đồ uống từ sữa chua, đồ uống từ sữa lên men, chất làm trắng cà phê, sữa bột, đồ uống từ sữa bột cho thêm gia vị, kem, pho mát, pho mát nóng chảy, pho mát nóng chảy phết

được, pho mát nóng chảy không phết được, pho mát cứng, pho mát cứng đóng gói, pho mát cứng không đóng gói, sữa chua, sữa chua thường/ sữa chua tự nhiên, sữa chua cho thêm gia vị, sữa chua hoa quả, sữa chua chứa men vi sinh có lợi (probiotic), sữa chua uống, sữa chua uống thông thường, sữa chua uống probiotic, món tráng miệng lạnh và ổn định bảo quản trên giá, món tráng miệng từ sữa, món tráng miệng từ đậu nành, món ăn nhẹ lạnh, pho mát tươi và pho mát mềm, pho mát tươi và pho mát mềm thông thường, pho mát tươi và pho mát mềm cho thêm gia vị, pho mát tươi và pho mát mềm có vị mặn, snack ngọt và mặn, snack hoa quả, sản phẩm lát mỏng/sản phẩm lát mỏng rán giòn, món ăn nhẹ ép đùn, bánh bột ngô/bánh ngô, bỏng ngô, bánh quy giòn (pretzels), hạt quả hạch, snack có vị ngọt và mặn khác, bánh snack, bánh granola, bánh ăn sáng, bánh giàu năng lượng, bánh hoa quả, bánh snack khác, sản phẩm thay thế bột, các sản phẩm giúp giảm cân, đồ uống bổ dưỡng (convalescence drinks), các món ăn sẵn, các món ăn sẵn đóng hộp, các món ăn sẵn đông lạnh, các món ăn sẵn sấy khô, các món ăn sẵn lạnh, hỗn hợp ăn tối, pizza đông lạnh, pizza lạnh, xúp, xúp đóng hộp, xúp khô, xúp ăn liền, xúp lạnh, xúp xử lý ở nhiệt độ rất cao, xúp đông lạnh, mì ống, mì ống đóng hộp, mì ống sấy khô, mì ống tươi/lạnh, mì, mì thường, mì ăn liền, mì ăn liền đựng trong cốc/bát, mì ăn liền đựng trong túi, mì lạnh, mì ăn nhẹ, thức ăn đóng hộp, thịt và các sản phẩm thịt đóng hộp, cá/hải sản đóng hộp, rau đóng hộp, cà chua đóng hộp, đậu đóng hộp, hoa quả đóng hộp, các món ăn sẵn đóng hộp, xúp đóng hộp, mì ống đóng hộp, các loại thực phẩm đóng hộp khác, thực phẩm đông lạnh, thịt đỏ chế biến đông lạnh, thịt gia cầm chế biến đông lạnh, cá/hải sản chế biến đông lạnh, rau chế biến đông lạnh, sản phẩm thay thế thịt đông lạnh, khoai tây đông lạnh, khoai tây rán trong lò, các sản phẩm khoai tây rán trong lò khác, khoai tây đông lạnh không rán trong lò, các sản phẩm bánh mì đông lạnh, món tráng miệng đông lạnh, các món ăn

sẵn đông lạnh, pizza đông lạnh, xúp đông lạnh, mì đông lạnh, các đồ ăn đông lạnh khác, đồ ăn khô, hỗn hợp ăn tráng miệng, các món ăn sẵn sấy khô, xúp khô, xúp ăn liền, mì ống sấy khô, mì thường, mì ăn liền, mì ăn liền đựng trong cốc/bát, mì ăn liền đựng trong túi, thực phẩm ướp lạnh, thịt chế biến ướp lạnh, cá/hải sản ướp lạnh, cá chế biến ướp lạnh, cá bao ướp lạnh, cá hun khói lạnh, món ăn trưa lạnh, các món ăn sẵn lạnh, piza lạnh, xúp lạnh, mì ống tươi/lạnh, mì lạnh, dầu và mỡ, dầu oliu, dầu thực vật và dầu hạt, mỡ ăn, bơ, bơ thực vật (margarine), dầu và mỡ để phết lên bánh, dầu và mỡ chức năng để phết lên bánh, nước xốt, đồ gia vị, bột và bột nghiền cà chua, viên bột canh/viên mỡ nấu, viên mỡ nấu, hạt nước xốt, mỡ nấu lỏng, rau thơm và gia vị, nước xốt lên men, nước xốt đậu nành, nước xốt dùng cho mì ống, nước xốt lỏng, nước xốt khô/hỗn hợp bột nước xốt, nước xốt cà chua nấm, maione, maione thường, mù tạt, gia vị trộn xa lát, gia vị trộn xa lát thông thường, gia vị trộn xa lát ít béo, rau trộn dầu giấm và rau thơm, nước chấm, sản phẩm dầm giấm, các loại nước xốt khác, đồ gia vị, thức phẩm cho trẻ em, sữa công thức, sữa công thức chuẩn, sữa công thức tiếp theo cho trẻ em, sữa công thức cho trẻ mới biết đi, sữa công thức ít gây dị ứng, thức ăn trẻ em chế biến sẵn, bột thức ăn trẻ em, các loại thức ăn cho trẻ em khác, chất phết lên bánh, mứt và thực phẩm bảo quản, mật ong, chất phết sôcôla, chất phết quả hạch, và chất phết men.

Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để làm thay đổi hoặc làm tăng vị savory hoặc vị ngọt của một hoặc nhiều loại chế phẩm ăn được sau: kẹo, các sản phẩm bánh mì, kem, các sản phẩm từ sữa, snack ngọt và mặn, bánh snack, các sản phẩm thay thế bột, các món ăn sẵn, xúp, mì ống, mì, thực phẩm đóng hộp, thực phẩm đông lạnh, thực phẩm khô, thực phẩm lạnh, dầu và chất béo, thực phẩm cho trẻ em, hoặc chất phết lên bánh, hoặc hỗn hợp của chúng.

Nói chung, chế phẩm ăn được sẽ chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc các phân nhóm khác nhau của nó được mô tả ở trên với lượng đủ để tạo ra chế phẩm có đặc trưng mùi vị hoặc vị cần thiết như đặc trưng vị "savory" hoặc vị

"ngọt".

Thông thường, ít nhất một lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory, một lượng có tác dụng làm thay đổi vị ngọt, một lượng điều vị savory, hoặc một lượng điều vị ngọt của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) sẽ được thêm vào sản phẩm thức ăn hoặc thuốc, để sản phẩm thức ăn hoặc thuốc được thay đổi vị savory hoặc vị ngọt này có vị savory và/hoặc vị ngọt tăng so với sản phẩm thức ăn hoặc thuốc được điều chế không chứa hợp chất amit, theo đánh giá của người hoặc động vật nói chung, hoặc theo đánh giá bởi đa số thành viên trong nhóm gồm ít nhất tám người nếm vị bằng quy trình được mô tả ở đây trong trường hợp thử nghiệm chế phẩm.

Nồng độ chất điều vị savory hoặc vị ngọt cần thiết để làm thay đổi hoặc cải thiện vị của sản phẩm hoặc chế phẩm thực phẩm hoặc dược phẩm chắc chắn sẽ thay đổi tùy thuộc vào nhiều biến số, bao gồm loại chế phẩm thức ăn cụ thể, hợp chất có vị savory nào có mặt và nồng độ của nó, và ảnh hưởng của hợp chất cụ thể đến hợp chất có vị savory này. Như nêu trên, ứng dụng quan trọng của hợp chất có công thức (I) là để làm thay đổi (tạo ra, tăng cường hoặc hạn chế) vị savory hoặc vị ngọt hoặc đặc trưng vị khác của chất có vị savory tự nhiên hoặc tổng hợp khác. Nồng độ cần thiết của các hợp chất amit có công thức (I) nằm trong khoảng rộng nhưng cũng có thể nằm trong khoảng hẹp, tức là từ 0,001 ppm đến 100 ppm, hoặc nằm trong khoảng hẹp hơn, từ 0,1 ppm đến 10 ppm, từ 0,01 ppm đến 30 ppm, từ 0,05 ppm đến 15 ppm, từ 0,1 ppm đến 5 ppm, hoặc từ 0,1 ppm đến 3 ppm.

Ví dụ về thực phẩm và đồ uống trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào bao gồm xúp ướt, thực phẩm khô và nấu được, đồ uống, thực phẩm đông lạnh, thực phẩm ăn nhẹ (snack), và gia vị hoặc hỗn hợp gia vị.

Thuật ngữ "xúp ướt" dùng để chỉ xúp ướt/lỏng bất kể nồng độ hoặc đồ chứa nào, kể cả xúp đông lạnh. Đối với mục đích của định nghĩa này, xúp dùng để chỉ thực phẩm được chế biến từ thịt, thịt gà, cá, rau, ngũ cốc, hoa quả và các thành phần khác, được nấu thành dung dịch lỏng, dung dịch lỏng này có thể bao gồm các mẩu nhìn thấy được của một số hoặc tất cả các thành phần này. Dung dịch lỏng này có thể là trong (như nước luộc thịt) hoặc đặc (như món sôđơ), nhuyễn, nguyên chất hoặc dạng khoanh, đã nấu sẵn, bán đặc hoặc đặc và có thể ăn nóng hoặc lạnh, dùng để làm món khai vị hoặc món chính của bữa ăn hoặc làm món ăn giữa bữa ăn (nhấm

nháp giống như đồ uống). Xúp có thể được sử dụng làm thành phần để nấu các món khác của bữa ăn và có thể thay đổi từ nước xuýt (nước dùng) đến nước sốt (xúp kem hoặc xúp phó mát).

Thuật ngữ "thực phẩm khô và nấu được" có nghĩa là: (i) Các sản phẩm phụ gia nấu ăn như: bột, hạt, bột nhào, các sản phẩm lỏng cô đặc, bao gồm canh thang cô đặc, canh thang và các sản phẩm giống canh thang dạng viên hạt lựu, viên nén hoặc bột hoặc hạt, được bán riêng rẽ dưới dạng thành phẩm hoặc dưới dạng hợp phần của sản phẩm, nước xốt và hỗn hợp công thức (bất kể công nghệ nào); (ii) các sản phẩm bột hoà tan như: xúp khô đông lạnh hoặc xúp khô, bao gồm hỗn hợp xúp khô, xúp khô ăn liền, xúp khô để nấu, các chế phẩm món ăn sẵn khô , bột và món khai vị khẩu phần đơn bao gồm mì ống, các món ăn từ khoai tây và gạo; và (iii) các sản phẩm trang điểm món ăn như gia vị, nước xốt, gia vị trộn xalat, sản phẩm trang trí trên xalat, nước chấm, bánh mì, hỗn hợp bột nhào, chất phết lên bánh ổn định bảo quản trên giá, nước xốt để nướng, hỗn hợp công thức lỏng, dịch cô, nước xốt hoặc hỗn hợp nước xốt, kể cả hỗn hợp công thức để trộn xalat được bán dưới dạng thành phẩm hoặc thành phần của sản phẩm, dạng khô, lỏng hoặc đông lạnh.

Thuật ngữ "đồ uống" dùng để chỉ đồ uống, hỗn hợp đồ uống và đồ uống dạng đậm đặc, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồ uống dạng bột khô và đồ uống chuẩn bị sẵn có cồn và không có cồn.

Các ví dụ khác về thực phẩm và đồ uống trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào bao gồm đồ uống có ga và không có ga, *ví dụ*, sođa, nước quả ép hoặc nước rau ép, đồ uống có cồn và không có cồn, các sản phẩm bánh kẹo, *ví dụ*, bánh ngọt, bánh quy, bánh nhân, kẹo, kẹo cao su, gelatin, kem, kem trái cây, bánh putđing, mứt, thạch, gia vị trộn xalat, và các đồ gia vị khác, ngũ cốc, và các loại thức ăn điểm tâm khác, quả đóng hộp và nước xốt quả và thức ăn tương tự.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các chế phẩm điều vị để bổ sung vào thực phẩm và đồ uống. Trong các trường hợp được ưu tiên, chế phẩm này sẽ chứa một chất làm thay đổi vị khác như chất có vị savory.

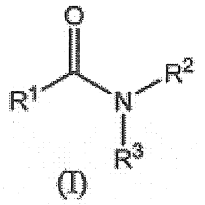
Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm thay đổi vị savory hoặc vị ngọt của sản phẩm thức ăn hoặc thuốc bao gồm các bước:

a) tạo ra ít nhất một sản phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc tiền chất của nó, và

b) kết hợp sản phẩm thức ăn hoặc thuốc này hoặc tiền chất của nó với ít nhất

một lượng có tác dụng làm thay đổi vị savory hoặc một lượng có tác dụng làm thay đổi vị ngọt của ít nhất một hợp chất amit không có trong tự nhiên, hoặc muối ăn được của nó, để tạo ra sản phẩm thức ăn hoặc thuốc cải biến;

trong đó hợp chất amit có công thức:



(I)

trong đó hợp chất amit này là hợp chất amit có công thức (I), hoặc hợp chất bất kỳ trong số các phân nhóm hoặc loại hợp chất khác nhau của nó được mô tả ở đây, trong đó R^1, R^2, và R^3 có thể được xác định theo các cách khác nhau được mô tả ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc cải biến thu được bằng phương pháp này, và các phương pháp tương tự để sản xuất các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Các hợp chất amit có công thức (I) và các phân nhóm khác nhau của nó có thể được kết hợp với hoặc sử dụng cho các sản phẩm thức ăn hoặc thuốc hoặc tiền chất của nó theo cách bất kỳ trong số rất nhiều cách chế biến thức ăn đã biết trên thế giới, hoặc các cách mà các nhà sản xuất chế phẩm thức ăn hoặc thuốc đã biết. Ví dụ, các hợp chất amit có công thức (I) có thể được hòa tan hoặc phân tán trong một trong số các chất lỏng, chất rắn hoặc chất mang ăn được khác, như nước ở độ pH trung tính, axit, hoặc bazơ, nước ép quả hoặc nước ép rau, giấm, nước xốt, bia, rượu vang, nhũ tương nước/chất béo tự nhiên, như sữa hoặc sữa đặc, dầu ăn được và các loại dầu soctening, axit béo, một số oligome có trọng lượng phân tử thấp như propylen glycol, este glyxeryl của axit béo, và hỗn dịch hoặc nhũ tương chứa các chất kỵ nước này trong môi trường nước, muối như natri clorua, bột rau, dung môi như etanol, chất pha loãng dạng rắn ăn được như bột rau hoặc bột mì, và các chất tương tự, và tiếp đó trộn với tiền chất của sản phẩm thức ăn hoặc thuốc, hoặc đưa trực tiếp vào sản phẩm thức ăn hoặc thuốc.

Điều chế các hợp chất amit có công thức (I)

Nguyên liệu đầu được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế, tức là các phân nhóm và các loại khác nhau của các hợp chất amit có công thức (I) và tiền chất tổng hợp của chúng, đặc biệt là các axit carboxylic hữu cơ và các axit benzoic, isoxyanat, và các amin khác nhau, anilin, axit amin, v.v.. thường là các hợp chất đã biết, hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, hoặc có thể mua trên thị trường từ các nguồn khác nhau mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ như Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis Missouri, Mỹ và các công ty con của chúng là Fluka and Riedel-de Haen, ở các văn phòng khác nhau của chúng trên khắp thế giới, và các nhà cung cấp nổi tiếng khác như Fisher Scientific, TCI America, Philadelphia PA; ChemDiv, San Diego CA; Chembridge, San Diego CA; Asinex, Moscow, Nga; SPECS/BIOSPECS, Hà Lan; Maybridge, Cornwall, Anh; Acros, TimTec, Nga; Comgenex, South San Francisco CA và ASDI Biosciences of Newark Deleware.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ là nói chung các phương pháp điều chế tiền chất và nhóm chức liên quan đến hợp chất được yêu cầu bảo hộ ở đây đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Chuyên gia trong lĩnh vực này hoàn toàn có thể điều chế nguyên liệu đầu cần thiết và/hoặc hợp chất được yêu cầu bảo hộ bất kỳ khi có tài liệu chuyên ngành và bản mô tả này. Trong một số ví dụ được nêu dưới đây, nguyên liệu đầu là không dễ dàng có được, và cần được điều chế, và do đó quy trình điều chế nguyên liệu đầu được minh hoạ bằng ví dụ.

Cần hiểu rằng chuyên gia trong lĩnh vực hóa học hữu cơ có thể thực hiện dễ dàng các thao tác điều chế mà không cần hướng dẫn thêm, tức là, việc thực hiện các thao tác này là thuộc phạm vi kiến thức và thực hành của chuyên gia trong lĩnh vực này. Các thao tác này bao gồm khử hợp chất cacbonyl thành rượu tương ứng của chúng, oxy hóa, axyl hóa, thế nhóm thơm, kể cả thế ái điện tử và thế ái nhân, ete hóa, este hóa, xà phòng hóa, nitrat hóa, hydro hóa, amin hóa khử và các thao tác tương tự. Các thao tác này được bàn luận trong các tài liệu chuẩn như March's *Advanced Organic Chemistry* (3rd Edition, 1985, Wiley-Interscience, New York), Feiser and Feiser's *Reagents for Organic Synthesis*, Carey và Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* và các tài liệu tương tự, toàn bộ phần bộc lộ của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn về phương pháp tổng hợp hợp chất hữu cơ.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu được rằng một số phản ứng được thực hiện tốt nhất khi nhóm chức khác trong phân tử này được che hoặc bảo vệ, để tránh các phản ứng phụ không mong muốn bất kỳ và/hoặc làm tăng hiệu suất của phản ứng. Thông thường, chuyên gia trong lĩnh vực này sử dụng các nhóm bảo vệ để làm tăng hiệu suất hoặc để tránh các phản ứng phụ không mong muốn này. Các phản ứng này được tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành và đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Ví dụ về nhiều thao tác trong số các thao tác này có thể được thấy trong tài liệu: T. Greene and P. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons (1999).

Các chữ viết tắt dưới đây có nghĩa như được chỉ ra:

CH_3CN = Axetonitril

$CHCl_3$ = Clorofom

DIC = N,N'-Diisopropylcarbodiimit

DIPEA = Diisopropyletylamin

DMAP = 4-(dimetylamino)-pyridin

DMF= N,N-dimetylformamit

EDCI = 1-(3-Dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua

DCM = Diclometan

ESIMS = electron spray mass spectrometry=phổ khối phóng electron

Et_3N = trietylamin

EtOAc = etyl axetat

EtOH = rượu etylic

Fmoc = N-(9-florenylmetoxycarbonyl-

HCl = Axit clohydric

H_2SO_4 = axit sulfuric

HOBt = 1-hydroxybenzotriazol

MeOH = rượu metylic

$MgSO_4$ = magie sulfat

$NaHCO_3$ = natri bicacbonat

NaOH = natri hydroxit

Na_2SO_4 = natri sulfat

Ph = phenyl

SPOS = solid phase organic synthesis=tổng hợp hữu cơ pha rắn

THF = tetrahydrofuran

TLC = thin layer chromatography= sắc ký lớp mỏng

Các ký hiệu viết tắt của nhóm alkyl

Me = metyl

Et = etyl

n-Pr = propyl mạch thẳng

i-Pr = isopropyl

n-Bu = butyl mạch thẳng

i-Bu = isobutyl

t-Bu = butyl bậc ba

s-Bu = butyl bậc hai

n-Pen = pentyl mạch thẳng

i-Pen = isopentyl

n-Hex = hexyl mạch thẳng

i-Hex = isohexyl

Ký hiệu viết tắt của chất phản ứng có nền polyme

PS-Trisamin = Tris-(2-aminoetyl)amin polystyren

PS-CloAxetyl = cloaxetyl polystyren

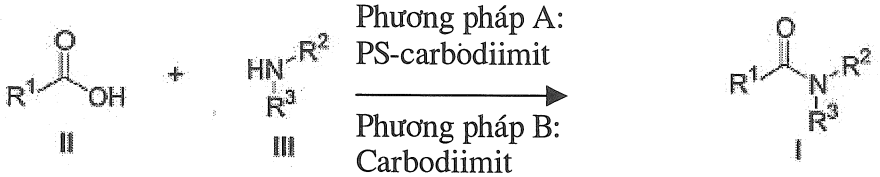
PS-NCO = metylisoxyanat polystyren

PS-benzadehyt = benzaldehyt polystyren

PS-TsNHNH$_2$ = toluensulfonylhydrazon polystyren

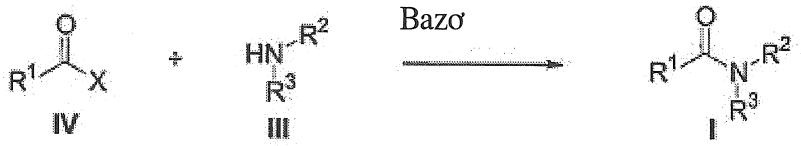
Các Sơ đồ ví dụ dưới đây được đưa ra để hướng dẫn cho người đọc, và thể hiện các phương pháp ưu tiên để điều chế các hợp chất được ví dụ ở đây. Các phương pháp này là không làm giới hạn sáng chế, và rõ ràng là các phương pháp khác có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cụ thể, các phương pháp này bao gồm phương pháp hóa học trên cơ sở pha rắn, kể cả các phương pháp hóa học kết hợp. Chuyên gia trong lĩnh vực này hoàn toàn có thể điều chế các hợp chất cần thiết và/hoặc hợp chất được yêu cầu bảo hộ bằng các phương pháp được nêu trong tài liệu chuyên ngành và trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1a



Như được thể hiện trên Sơ đồ 1a, các dẫn xuất amit có công thức (I) được điều chế bằng cách kết hợp các dẫn xuất axit có công thức (II) với amin có công thức (III) với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua và bazơ. Theo phương pháp A, carbodiimit có nền polyme (PS) được sử dụng. Phương pháp B sử dụng carbodiimit không có nền polyme.

Sơ đồ 1b – Phương pháp khác để điều chế amit



X=halogenua

Như được thể hiện trên Sơ đồ 1b, các dẫn xuất amit có công thức (I) được điều chế theo phương pháp khác bằng cách kết hợp axit halogenua, este, hoặc anhydrit có công thức (IV) với các amin có công thức (III) với sự có mặt của bazơ.

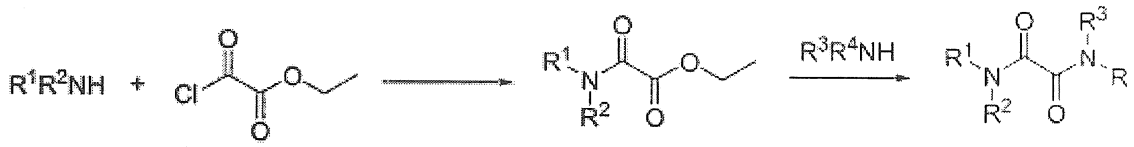
Sơ đồ 1c – Tổng hợp amit bằng các phản ứng kết hợp

Quy trình sau đây được sử dụng và có thể được sử dụng để tổng hợp các amit bằng các phản ứng kết hợp.

- Sử dụng axetonitril làm dung môi của hệ phản ứng.
- Cân amin vào các lọ nhỏ dung tích 8ml.
- Sử dụng Tecan, hòa tan amin tới nồng độ 100mM trong DCM/CH_3CN (1:2, từ máng nạp liệu).
- Cân axit vào các lọ nhỏ dung tích 8ml.
- Sử dụng Tecan, hòa tan axit tới nồng độ 110 mM trong DCM/CH_3CN (1:2, từ máng nạp liệu).
- Nạp trước 30mg nhựa PS-carbodiimit vào đĩa Greiner có dung tích lỗ 1,2ml bằng cách sử dụng đĩa chuẩn độ Peli 1400 Case II. Sử dụng axetonitril làm dung môi phản ứng.

- Cho thêm 200ml (20mmol, 1 đương lượng) amin vào mỗi lỗ của đĩa tổng hợp.
- Cho thêm 200ml (22mmol, 1,1 đương lượng) axit vào mỗi lỗ của đĩa tổng hợp.
- Cho thêm 110ml (22mmol, 1,1 đương lượng) HOBt (0,20 M trong DMF) vào mỗi lỗ của đĩa tổng hợp bằng pipet 8 nhánh.
- Đậy kín các đĩa bằng tấm nắp và lắc (tốc độ bình thường) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.
- Nạp nhựa PS-Trisamin với lượng 20mg /lỗ vào các đĩa tổng hợp bằng cách sử dụng bộ phận nạp đĩa chuẩn độ mỏng -I. *Điều chỉnh lượng nhựa trên cơ sở khả năng nạp của nó.*
- Cho thêm 200ml DCM/CH_3CN vào đĩa.
- Đậy kín đĩa bằng lá kim loại mỏng và lắc (tốc độ nhanh) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.
- Sử dụng metanol làm dung môi để chuyển sang đĩa bảo quản.
- Chuyển 150ml hỗn hợp sang đĩa bảo quản, sau đó rửa 2 lần bằng 150ml metanol (lắc chậm trong 5 phút). Chuyển phần phía trên trong mỗi lỗ. (chiều cao kim –2)
- Làm khô đĩa trong Genevac.
- Chuẩn bị các đĩa phân tích (2,5 mM theo lý thuyết) và đem phân tích.
- Pha loãng các đĩa dựa vào kết quả phân tích.

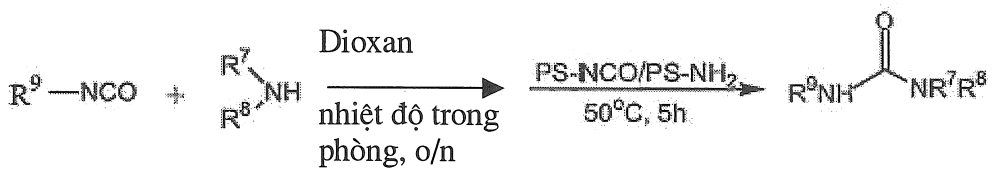
Sơ đồ 1c. Điều chế Oxalamit



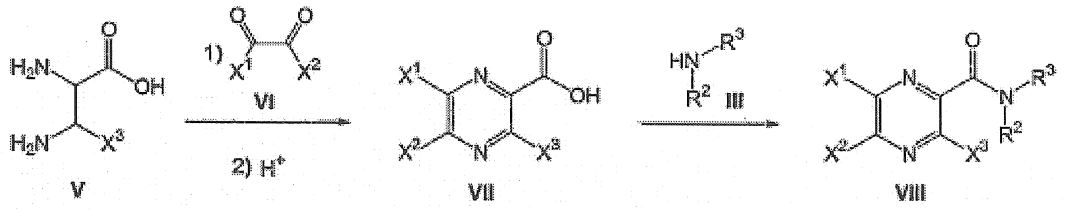
Theo quy trình chung, amin được cho phản ứng với etyl oxalyl clorua với sự có mặt của amin bậc ba trong dung môi hữu cơ, như dioxan, axetonitril, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, và dimetylformamit, ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 – 2 giờ. Sau đó, amin bậc hai được thêm vào và huyền phù này được gia nhiệt ở 80^0C bằng cách sử dụng thiết bị cách dầu qua đêm hoặc ở 160^0C trong lò vi sóng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng có thể được sắc ký lỏng cao áp điều chế, hoặc xử lý bằng nước và thông thường sản phẩm thô có thể được tinh chế dễ dàng bằng cách

tái kết tinh, sắc ký cột nhanh, hoặc các phương pháp khác mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ để thu được oxalamit tinh khiết. Hiệu suất được đưa ra dưới đây là không tối ưu.

Sơ đồ 1d. Điều chế các hợp chất ure



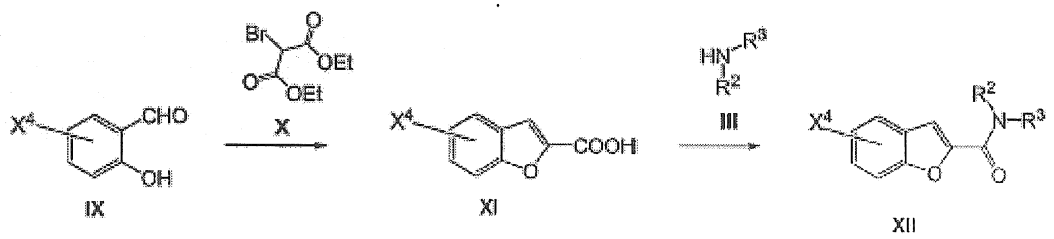
Sơ đồ 2



mỗi nhóm X^1, X^2 và X^3 độc lập là alkyl hoặc alkoxy.

Sơ đồ 2 mô tả phương pháp điều chế dẫn xuất pyrazin có công thức (VIII). Ví dụ, cho axit 2,3-diaminopropionic được thế hoặc không được thế có công thức (V) phản ứng với 2,3-dion có công thức (VI) trong điều kiện gia nhiệt với sự có mặt của bazơ, sau khi axit hóa để thu được axit pyrazin-2-carboxylic được thế có công thức (VII). Axit này được ngưng tụ với các amin khác nhau có công thức (III) để tạo ra amit cần thiết có công thức (XIII) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng được thể hiện trên Sơ đồ 1a.

Sơ đồ 3

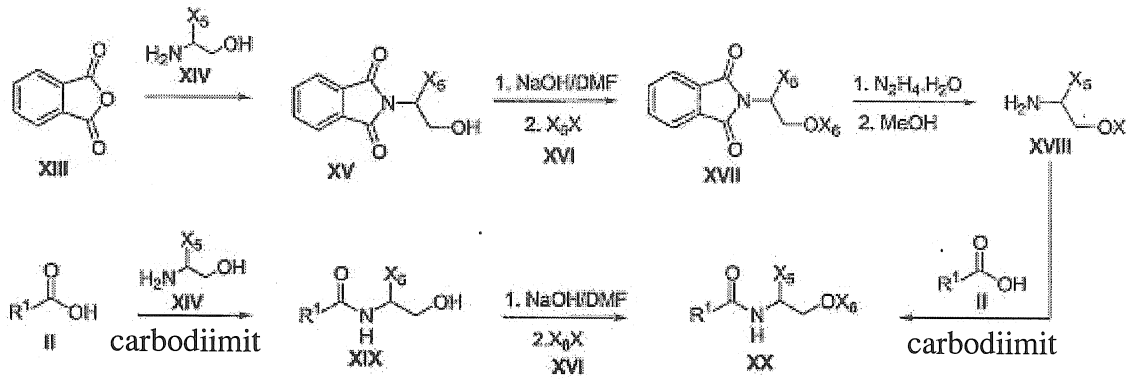


X^4 là alkyl, halogenua, alkoxy hoặc thioalkyl.

Sơ đồ 3 mô tả phương pháp điều chế dẫn xuất benzofuran có công thức (XII). Ví dụ, cho 2-hydroxybenzaldehyt có công thức (IX) phản ứng với este dietyl của axit 2-bromo-malonic có công thức (X) trong điều kiện gia nhiệt với sự có mặt của bazơ để tạo ra axit benzofuran-2-carboxylic được thế có công thức (XI). Axit này

được ngưng tụ với các amin khác nhau có công thức (III) để tạo ra amit cần thiết có công thức (XII) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng được thể hiện trên Sơ đồ 1a.

Sơ đồ 4



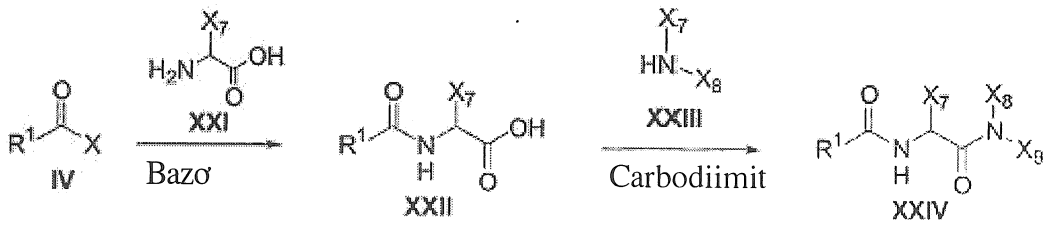
X_5 là H, alkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl-alkyl

X_6 là alkyl, alkoxyalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl

X là halogenua.

Sơ đồ 4 mô tả các phương pháp điều chế alkoxyalkyl amit có công thức (XX). Theo một phương pháp, anhydrit phthalic có công thức (XIII) được gia nhiệt với rượu amin có công thức (XIV) để tạo ra rượu có công thức (XV), tiếp đó rượu này được cho phản ứng với alkyl halogenua có công thức (XVI) với sự có mặt của bazơ để tạo ra alkoxy có công thức (XVII). Xử lý phtalimit có công thức (XVII) bằng hydrazin để tạo ra amin cần thiết có công thức (XVIII), amin này được ngưng tụ tiếp với axit có công thức (II) như được mô tả trên Sơ đồ 1a để tạo ra alkoxyalkylamit có công thức (XX). Theo cách khác, axit có công thức (II) được ngưng tụ với rượu amin có công thức (XIV) bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên Sơ đồ 1a để tạo ra rượu có công thức (XIX), rượu này được alkyl hóa tiếp để thu được hợp chất có công thức (XX).

Sơ đồ 5



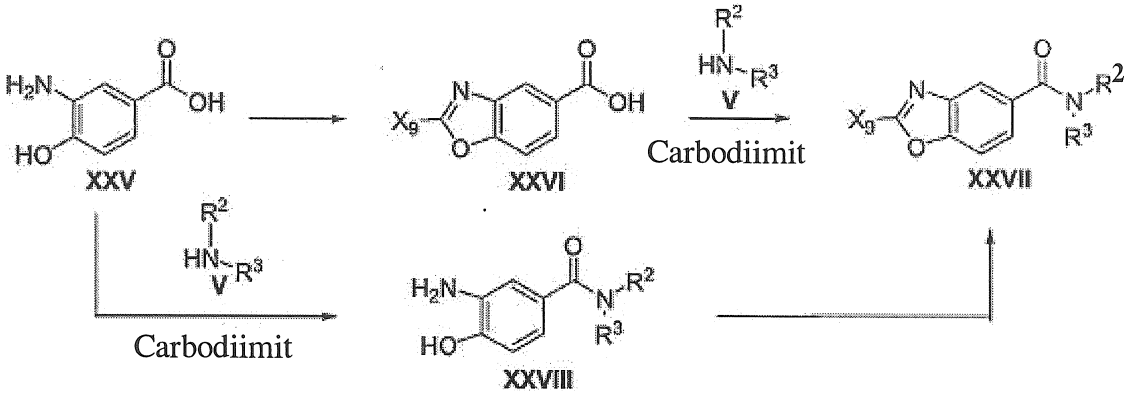
X là halogenua

X_7 là H, alkyl, alkoxyalkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl-alkyl

mỗi nhóm X_8 và X_9 độc lập là H, alkyl, alkoxyalkyl, arylalkyl và heteroarylalkyl.

Sơ đồ 5 mô tả các phương pháp điều chế amido-amit có công thức (XXIV). Alkyl halogenua có công thức (IV) được xử lý bằng axit amin có công thức (XXI) như được mô tả trên Sơ đồ 1b để tạo ra axit tương ứng có công thức (XXII), axit này được ngưng tụ tiếp với amin có công thức (XXIII) như được mô tả trên Sơ đồ 1a để tạo ra dẫn xuất amido amit có công thức (XXIV).

Sơ đồ 6



.Sơ đồ 6 mô tả các phương pháp điều chế benzooxazol có công thức (XXVIII). Amino phenol có công thức (XXV) có thể được ngưng tụ với các chất phản ứng khác nhau để tạo ra benzoxazol có công thức (XXVI) có nhiều loại nhóm thế X_9 khác nhau bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ, xem tài liệu *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1255) và/hoặc bằng phương pháp nêu trong các Ví dụ từ 39 đến 47. Sau đó, hợp chất trung gian benzooxazol có công thức (XXVI) được ngưng tụ với amin có công thức (V) bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên Sơ đồ 1a để tạo ra amit có công thức (XXVII). Theo cách khác, amit có công thức (XXVII) được điều chế bằng cách trước hết ngưng tụ amino phenol có công thức (XXV) với amin có công thức (V) để tạo ra hợp chất trung gian aminophenol có công thức (XXVIII), hợp chất này được chuyển hóa tiếp thành benzoxazol có công thức (XXVII) bằng cách sử dụng các phương pháp khác nhau được mô tả ở trên.

Xác định hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế

Các công nghệ và thử nghiệm trên cơ sở tế bào như các công nghệ và thử nghiệm được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO 02/064631, và WO 03/001876, và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2003-0232407 A1 đều được sử dụng để tuyển chọn ban đầu các nhóm hợp chất khác nhau về hoạt tính chủ vận hoặc đối kháng thụ thể vị "savory" T1R1/T1R3, hoặc thụ thể vị "ngọt" T1R2/T1R3 được biểu hiện trong các dòng tế bào thích hợp. Sau khi thu được "các kết quả" ban đầu của các hợp chất amit ở các dòng tế bào này, thì các thử nghiệm tương tự và một số thử nghiệm trên cơ sở tế bào và/hoặc thụ thể được sử dụng làm công cụ phân tích để xác định khả năng của hợp chất có công thức (I) làm tăng vị savory của MSG hoặc làm tăng vị ngọt của các chất tạo ngọt đã biết như sucroza, fructoza, và được sử dụng để lấy số liệu kinh nghiệm để làm cơ sở cho quy trình tổng hợp và thử nghiệm các biến thể cấu trúc của hợp chất amit, kết hợp với thỉnh thoảng thử nghiệm vị của các hợp chất cần quan tâm ở người để thiết kế, thử nghiệm và xác định các loại và phân nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học cần thiết ở mức được gia tăng và tối ưu hóa.

Nhiều phương án theo sáng chế liên quan đến việc xác định các hợp chất cụ thể và các nhóm hợp chất amit có công thức (I) có tác dụng điều biến (tăng hoặc giảm) hoạt tính của thụ thể vị savory (thụ thể vị umami) T1R1/T1R3 (tốt hơn là hT1R1/hT1R3), một mình hoặc kết hợp với hợp chất khác có tác dụng hoạt hóa thụ thể hT1R1/hT1R3, *ví dụ* MSG. Cụ thể, theo nhiều phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất amit có công thức (I) có tác dụng điều biến hoạt tính của thụ thể hT1R1/hT1R3 (thụ thể umami của người) *in vitro* và/hoặc *in vivo*. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng điều biến khả năng cảm nhaanj vị savory (umami) của người, một mình hoặc kết hợp với hợp chất hoặc chất điều vị khác, nếu được thêm vào sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc làm thuốc.

Nhiều phương án của sáng chế đề cập đến việc xác định các loại và/hoặc nhóm hợp chất amit có công thức (I) có tác dụng điều biến (tăng hoặc giảm) hoạt tính của thụ thể vị ngọt T1R2/T1R3 (tốt hơn là hT1R2/hT1R3) (một mình hoặc kết hợp với hợp chất khác có tác dụng hoạt hóa thụ thể hT1R2/hT1R3, hoặc theo cách khác tạo ra vị ngọt, *ví dụ*, sucroza, glucoza, fructoza, và chất tương tự. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất amit có công thức (I) có tác dụng điều biến hoạt tính

của thụ thể hT1R2/hT1R3 (thụ thể vị ngọt ở người) *in vitro* và/hoặc *in vivo*. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng điều biến khả năng cảm nhận vị ngọt ở người, một mình hoặc kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm điều vị khác, khi được thêm vào sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc làm thuốc.

Theo một số phương án của sáng chế, đã bất ngờ phát hiện được rằng ít nhất một số hợp chất amit có công thức (I) có thể điều biến khả năng cảm nhận cả vị umami lẫn vị ngọt của người, một mình hoặc kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm chất điều vị khác, nếu được thêm vào sản phẩm hoặc chế phẩm thức ăn hoặc làm thuốc.

Thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 *In Vitro*

Để xác định các chất điều vị savory và chất tăng vị savory mới, kể cả các hợp chất có hoạt tính chủ vận và tăng cường vị savory (hoạt tính kép), hợp chất có công thức (I) được tuyển chọn theo các thử nghiệm sơ cấp và thử nghiệm thứ cấp bao gồm các thử nghiệm về đáp ứng liều và tác dụng tăng cường của hợp chất. Theo thử nghiệm sơ cấp để xác định khả năng điều biến vị umami, các hợp chất amit có công thức (I) có thể chính là chất điều vị savory hoặc chất tăng cường vị của MSG được xác định và điểm số hoạt tính của chúng được đưa ra dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với độ đậm vị MSG cực đại (%). Trong thử nghiệm đáp ứng liều của hợp chất, EC_{50} được tính toán để cho biết khả năng của hợp chất làm chất chủ vận hoặc chất tăng vị savory.

Dòng tế bào HEK293 (*ví dụ,* xem tài liệu: Chandrashekar, *et al.*, Cell (2000) 100: 703-711) biểu hiện ổn định Gα15 và hT1R1/hT1R3 với sự có mặt của gen khởi đầu cảm ứng (xem Công bố đơn quốc tế số WO 03/001876 A2) được sử dụng để xác định các hợp chất có đặc trưng vị savory.

Đầu tiên, các hợp chất theo sáng chế được chọn dựa trên hoạt tính của chúng đối với dòng tế bào hT1R1/hT1R3-HEK293-Gα15. Hoạt tính được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm chụp ảnh huỳnh quang tự động trên dụng cụ FLIPR (Flometric Intensity Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (được gọi là thử nghiệm FLIPR). Tế bào thu được từ một dòng (được gọi là dòng I-17) được cấy vào các đĩa có 384 lỗ (ở mật độ khoảng 48000 tế bào cho một lỗ) trong môi trường chứa môi trường Eagle cải biến theo Dulbecco (DMEM) có bổ sung GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10% huyết thanh bào thai bò đã được thẩm tách

(Invitrogen, Carlsbad, CA), Penixilin G 100 đơn vị/ml, Streptomyxin 100µg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA) và 60 pM mifepriston (để làm biểu hiện hT1R1/hT1R3, (xem WO 03/001876 A2). Các tế bào I-17 được phát triển trong thời gian 48 giờ ở 37^0C. Tiếp đó, các tế bào I-17 được thêm thuốc nhuộm canxi Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR), 4µM trong nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline: D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA), trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thay bằng 25 µl D-PBS, tiến hành kích thích trong dụng cụ FLIPR ở nhiệt độ trong phòng bằng cách thêm 25 µl D-PBS có bổ sung các chất kích thích khác nhau ở nồng độ tương ứng với hai lần nồng độ cuối cần thiết. Hoạt tính thụ thể được định lượng bằng cách xác định mức tăng cường độ huỳnh quang cực đại (bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 480nm và bước sóng phát xạ 535nm) sau khi chuẩn hóa tới mức cường độ huỳnh quang gốc đo được trước khi kích thích.

Để phân tích đáp ứng liều, chất kích thích được đưa vào theo hai bộ mẫu ở 10 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 1,5 nM đến 30 µM. Hoạt tính được chuẩn hóa tới đáp ứng thu được với 60 mM mononatri glutamat, đây là nồng độ tạo ra đáp ứng thụ thể cực đại. EC_{50} (nồng độ hợp chất có tác dụng hoạt hóa 50% thụ thể) được xác định bằng cách sử dụng thuật toán hồi quy không tuyến tính, trong đó độ dốc Hill, đường tiệm cận đáy và đường tiệm cận đỉnh được thay đổi. Thu được kết quả giống nhau khi phân tích các số liệu đáp ứng liều bằng cách sử dụng chương trình phần mềm có bán trên thị trường để phân tích hồi quy không tuyến tính như GraphPad PRISM (San Diego, California).

Để xác định sự phụ thuộc của hT1R1/hT1R3 về đáp ứng của tế bào đối với các chất kích thích khác nhau, các hợp chất lựa chọn được phân tích theo cách tương tự trên các tế bào I-17 không được gây biểu hiện thụ thể bằng mifepriston (được gọi là tế bào I-17 không cảm ứng). Các tế bào I-17 không cảm ứng không có đáp ứng chức năng bất kỳ trong thử nghiệm FLIPR với mononatri glutamat hoặc các chất có vị savory khác. Hợp chất được tiếp xúc với tế bào umami không cảm ứng ở nồng độ 10 µM hoặc nồng độ gấp ba lần nồng độ kích thích cực đại được sử dụng trong phân tích đáp ứng liều. Các hợp chất theo sáng chế không có đáp ứng chức năng bất kỳ khi sử dụng tế bào umami không cảm ứng trong thử nghiệm FLIPR.

Theo một số khía cạnh của sáng chế, chỉ số EC_{50} thấp hơn 10mM cho thấy các hợp chất có hoạt tính của thụ thể T1R1/T1R3 và được coi là chất chủ vận thụ thể vị savory. Tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể vị savory có EC_{50} nhỏ hơn khoảng 1mM; và tốt hơn nữa là có EC_{50} nhỏ hơn khoảng 20μM, 15μM, 10μM, 5μM, 3μM, 2μM, 1μM, 0,8μM hoặc 0,5μM.

Trong thử nghiệm về hoạt tính tăng cường vị umami, giá trị "tỷ lệ EC_{50}" cho thấy hiệu quả của hợp chất amit theo sáng chế làm tăng vị của chất điều vị savory (thường là MSG) có mặt trong dung dịch thử nghiệm. Một loạt các phép xác định đáp ứng liều được thực hiện trong dung dịch chỉ chứa MSG, tiếp đó phép xác định đáp ứng liều thứ hai được thực hiện đồng thời với MSG kết hợp với lượng định trước của hợp chất thử nghiệm có công thức (I).

Trong thử nghiệm này, mononatri glutamat có mặt với nồng độ tăng dần (nằm trong khoảng từ 12μM đến 81mM) theo hai bộ mẫu, với sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất thử nghiệm với nồng độ cố định. Nồng độ hợp chất thử nghiệm thường là 30 μM, 10 μM, 3 μM, 1 μM, 0,3 μM, 0,1 μM và 0,03 μM. Hiệu quả tương đối của hợp chất có công thức (I) trong việc tăng cường hoạt tính thụ thể được xác định bằng cách tính mức độ thay đổi EC_{50} của mononatri glutamat. Mức độ tăng hoạt tính được xác định dưới dạng tỷ lệ ($EC_{50}R$) bằng cách lấy EC_{50} của mononatri glutamat xác định được khi không có mặt hợp chất thử nghiệm chia cho EC_{50} của mononatri glutamat xác định được với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm. Hợp chất có $EC_{50}R > 2,0$ được coi là chất tăng cường.

Theo cách khác, "tỷ lệ EC_{50}" so với MSG được tính dựa vào định nghĩa sau:

Tỷ lệ EC_{50} so với MSG = EC_{50} (MSG)/EC_{50} (MSG + [hợp chất])

trong đó ký hiệu "[hợp chất]" dùng để chỉ nồng độ hợp chất có công thức (I) được sử dụng để tạo ra (hoặc tăng cường) đáp ứng liều MSG.

Cần lưu ý rằng tỷ lệ EC_{50} xác định được có thể phụ thuộc ít vào nồng độ của chính hợp chất. Chất tăng cường vị savory được ưu tiên có tỷ lệ EC_{50} so với MSG cao ở nồng độ hợp chất sử dụng thấp. Tốt hơn, nếu thử nghiệm xác định tỷ lệ EC_{50} để xác định mức độ tăng cường vị umami được thực hiện ở nồng độ hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ 10μM đến 0,1μM, hoặc tốt hơn là ở nồng độ 1,0μM hoặc 3,0μM.

Tỷ lệ EC_{50} lớn hơn 1 cho thấy hợp chất có tác dụng điều biến hoạt tính thụ thể hT1R1/hT1R3 và là chất tăng vị savory. Tốt hơn nữa nếu chất tăng vị savory là hợp chất có công thức (I) có tỷ lệ EC_{50} ít nhất bằng 1,2, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 8,0, hoặc 10,0, hoặc thậm chí cao hơn.

Theo một khía cạnh, mức độ điều biến vị savory của hợp chất cụ thể được đánh giá trên cơ sở tác dụng của nó đối với sự hoạt hóa thụ thể T1R1/T1R3 của MSG *in vitro*. Dự định rằng các thử nghiệm tương tự có thể được thiết kế bằng cách sử dụng các hợp chất khác được biết là có tác dụng hoạt hóa thụ thể T1R1/T1R3.

Các hợp chất cụ thể và các nhóm hợp chất đã được chứng minh là có tác dụng điều biến thụ thể hT1R1/hT1R3 trên cơ sở tỷ lệ EC_{50} của chúng theo công thức nêu trên được xác định trong phần mô tả chi tiết sáng chế, ví dụ thực hiện sáng chế, và yêu cầu bảo hộ.

Các quy trình được sử dụng để thử nghiệm vị của hợp chất umami/savory có công thức (I) ở người được nêu dưới đây. Các thử nghiệm xác định EC_{50} để so sánh hoạt tính của hợp chất có công thức (I) về tác dụng chủ vận thụ thể vị ngọt và/hoặc khả năng cảm nhận vị ngọt ở người cũng được nêu dưới đây.

Thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R2/hT1R3 *In Vitro*:

Dòng tế bào HEK293 (Chandrashekar, J., Mueller, K.L., Hoon, M.A., Adler, E., Feng, L., Guo, W., Zuker, C.S., Ryba, N.J.,. *Cel,l* **2000**, *100*, 703-711.) biểu hiện ổn định Gα15 và hT1R2/hT1R3 (Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K., Zoller, M., Adler, E. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 4692-4696. xem Công bố đơn quốc tế số WO 03/001876 A2) được sử dụng để xác định hợp chất có tính chất làm tăng vị ngọt.

Hợp chất theo sáng chế trước hết được chọn trên cơ sở hoạt tính của chúng đối với dòng tế bào hT1R2/hT1R3-HEK293-Gα15 (tài liệu của Li và các đồng tác giả nêu trên). Hoạt tính được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm chụp ảnh huỳnh quang tự động trên dụng cụ FLIPR (Flometric Intensity Plate Reader. Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (được gọi là thử nghiệm FLIPR). Tế bào thuộc một dòng (được gọi là tế bào S-9) được cấy vào các đĩa có 384 lỗ (ở mật độ khoảng 50000 tế bào cho một lỗ) trong môi trường chứa DMEM có hàm lượng glucoza thấp (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10% huyết thanh bào thai bò đã được thẩm tích

(Invitrogen, Carlsbad, CA), Penixilin 100 đơn vị/ml, và Streptomyxin 100µg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA) (tài liệu của Li và các đồng tác giả nêu trên), xem công bố đơn quốc tế số WO 03/001876 A2). Các tế bào S-9 được phát triển trong thời gian 24 giờ ở 37^{0}C. Tiếp đó, tế bào S-9 được thêm thuốc nhuộm canxi Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR), 4µM trong nước muối đệm phosphat (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA), trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thay bằng 25µl D-PBS, việc kích thích được thực hiện trong dụng cụ FLIPR và ở nhiệt độ trong phòng bằng cách cho thêm 25µl D-PBS có bổ sung các chất kích thích khác nhau ở nồng độ tương ứng với hai lần mức nồng độ cuối cần thiết. Hoạt tính của thụ thể được định lượng bằng cách xác định mức tăng cường độ huỳnh quang cực đại (bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 480nm và bước sóng phát xạ 535nm) sau khi chuẩn hóa tới cường độ huỳnh quang gốc đo được trước khi kích thích.

Để phân tích đáp ứng liều, chất kích thích có mặt theo hai bộ mẫu ở 10 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 60nM đến 30µM. Hoạt tính được chuẩn hóa tới đáp ứng thu được với nồng độ D-fructoza bằng 400mM, đây là nồng độ tạo ra đáp ứng thụ thể cực đại. EC50 được xác định bằng cách sử dụng thuật toán hồi quy không tuyến tính (bằng cách sử dụng chương trình phần mềm của Senomyx, Inc.), trong đó độ dốc Hill, đường tiệm cận đáy và đường tiệm cận đỉnh được thay đổi. Thu được kết quả giống nhau khi phân tích các số liệu đáp ứng liều bằng cách sử dụng chương trình phần mềm phân tích hồi quy không tuyến tính hiện có bán trên thị trường như GraphPad PRISM (San Diego, CA).

Để xác định sự phụ thuộc của hT1R2/hT1R3 về đáp ứng của tế bào đối với các chất kích thích khác nhau, các hợp chất được chọn được phân tích theo cách tương tự trên tế bào HEK293-Gα15 (không biểu hiện thụ thể vị ngọt ở người). Các tế bào HEK293-Gα15 không có đáp ứng chức năng bất kỳ trong thử nghiệm FLIPR với D-Fructoza hoặc chất tạo ngọt đã biết bất kỳ khác. Tương tự, hợp chất theo sáng chế không gây ra phản ứng chức năng bất kỳ khi sử dụng các tế bào HEK293-Gα15 trong thử nghiệm FLIPR.

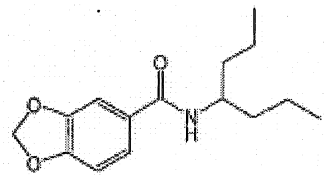
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để minh họa các phương án khác nhau để làm ví dụ theo sáng chế và không định làm giới hạn phạm vi sáng chế theo cách bất kỳ.

Nhằm mục đích của sáng chế, các hợp chất được bộc lộ riêng rẽ trong các Ví dụ 1-174 và các Bảng A-E tương ứng có thể được gọi ngắn gọn bằng số của ví dụ. Ví dụ, như được thể hiện ngay dưới đây, Ví dụ 1 bộc lộ quy trình tổng hợp hợp chất cụ thể (N-(heptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit), và các kết quả của thử nghiệm về hiệu quả sinh học của nó, hợp chất này là và có thể được gọi ngắn gọn là Hợp chất 1. Tương tự, hợp chất thứ nhất được thể hiện trong Bảng A có thể được gọi là hợp chất A1.

Ví dụ 1

N-(heptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

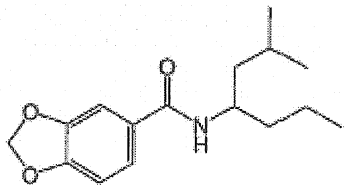


Dung dịch chứa heptan-4-amin (8,06ml, 54mmol) trong trietylamin (15,3ml, 108mmol) và diclometan (135ml) được thêm nhỏ giọt dung dịch chứa benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl clorua (10g, 54mmol) hòa tan trong diclometan (135ml) ở 0^0C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N trong nước, dung dịch NaOH 1N trong nước, nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Phần cặn được tái kết tinh bằng EtOAc và hexan để thu được 6,9g N-(heptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (48,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92 (t, 6H), 1,38 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,27 (s, d, 2H). MS(M+H, 264).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,2μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,03μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 6,92.

Ví dụ 2

N-(2-metylheptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl clorua và 2-metylheptan-4-amin (ví dụ 2a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (m, 9H); 1,38 (m, 5H); 1,53 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 6,01 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,26 (m, 2H). MS (278, M+H)

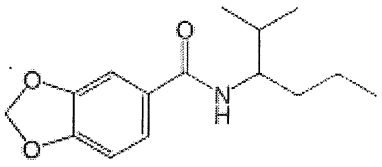
a. Điều chế 2-metylheptan-4-amin:

Dung dịch chứa 2-metylheptan-4-on (4,24g, 33,07mmol), trong metanol (60ml), được thêm amoni axetat (25,50g, 330,71mmol) và natri xyanobohydrua (2,08g, 33,07mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian khoảng 24 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng nước và bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 15% trong nước và chiết bằng ete. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi để thu được 3,3g 2-metylheptan-4-amin (77%). MS (M+H, 130).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,22μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 3

N-(2-metylhexan-3-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



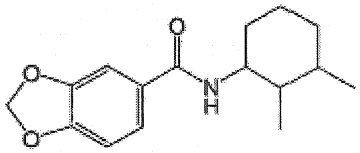
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl clorua và 2-metylhexan-3-amin (ví dụ 3a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (m, 9H); 1,37 (m, 3H); 1,56 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,28 (m, 2H). MS (M+H, 264).

a. 2-metylhexan-3-amin được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ 2a bằng cách bắt đầu từ 2-metylhexan-3-on. Hiệu suất:40%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,86 (d, 3H); 0,91 (m, 6H); 1,20-1,29 (m, 2H);1,38-1,47 (m, 2H); 1,47 (s, 2H); 1,58 (m, 1H); 2,51 (m, 1H). MS (M+H,116).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,61μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 4

N-(2,3-dimetylxyclohexyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

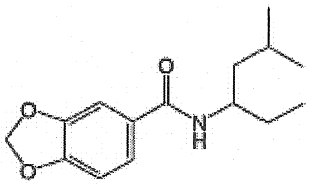


2,3-dimetylxyclohexanamin (20μmol) và axit benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic (1,1 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril/diclometan (200μL, 2:1). Nhựa PS-Carbodiimit (2 đương lượng) được nạp vào đĩa Greiner có 96 lỗ 1,2ml, sau đó thêm dung dịch amin và axit. Hydroxybenzotriazol (1,1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (100ml) và được thêm vào lỗ phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng kết thúc, nhựa PS-Trisamin (1,5 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch này được để lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Axetonitril (200ml) được thêm vào lỗ phản ứng, và dung dịch trong bên trên được chuyển vào đĩa mới. Dung dịch này được làm bay hơi để thu được N-(2,3-dimetylxyclohexyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit. MS (M+H, 276,20).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,45μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 1μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 8,4.

Ví dụ 5

N-(5-metylhexan-3-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



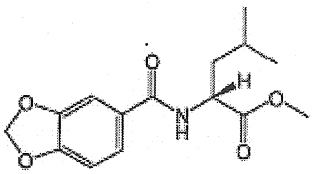
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl clorua và 5-metylhexan-3-amin (ví dụ 5a). Hiệu suất: 48 %. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 9H); 1,37 (t, 3H); 1,45 (m, 1H); 1,64 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 6,01 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,27 (m, 2H). MS (M+H, 264).

a. 2-metylhexan-3-amin được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 2a bằng cách bắt đầu từ 5-metylhexan-3-on. Hiệu suất: 54%. MS (M+H,116).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,57μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 6

(R)-metyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoat

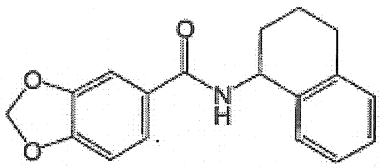


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl clorua và este metyl D-leuxin hydroclorua. Hiệu suất: 83%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,98 (m, 6H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,71-1,76 (m, 2H); 3,76 (s, 3H);4,83 (m, 1H); 6,03 (s, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, 1H). MS (M+H, 294). nhiệt độ nóng chảy: 89-90 °C.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,34μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,1 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 4,9.

Ví dụ 7

N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

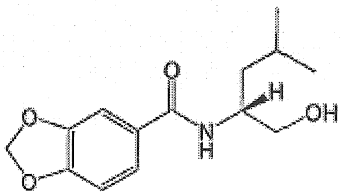


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin. MS (M+H, 296,6).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,71μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,3 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 7,8.

Ví dụ 8

(R)-N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

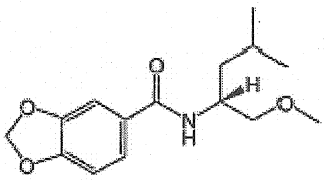


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và (R)-aminoleuxinol. MS (M+H, 266,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 9μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 3μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2.

Ví dụ 9

Axit (R)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng (R)-1-metoxy-4-metyl và pentan-2-amin (ví dụ 9a). Hiệu suất: 55%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,95 (m, 6H); 1,43 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 3,36 (s, 3H);3,46 (m, 2H); 4,33 (m, 1H); 6,01 (s, 2H); 6,13 (d, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,28 (m, 2H). MS (M+H, 280).

a. (R)-1-metoxy-4-metylpentan-2-amin

Dung dịch chứa (R)-2-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (ví dụ 9b) (3,87g, 14,84mmol) trong metanol (30ml) được thêm hydrazin hydrat (0,866ml, 17,81mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới 45°C trong thời gian khoảng 3 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N và khuấy ở 45°C trong 30 phút. Dung dịch này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch NaOH 2N và chiết bằng ete, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 1,51g (R)-1-metoxy-4-metylpentan-2-amin. Hiệu suất 77 %. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91 (m, 6H); 1,17 (m, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,71 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,35 (s, 3H).

b. (R)-2-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion

(R)-2-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (ví dụ 9c) (5,88g, 23,87mmol) được hòa tan trong THF khan (25ml) và hexametyl-phosphoramit (30ml) và dung dịch này được làm lạnh tới 0°C. Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,15g, 28,65mmol) được thêm vào và sau 10 phút iodometan (7,43ml, 119,35mmol) được thêm nhỏ giọt vào và dung dịch này được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước, chiết bằng EtOAC, rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi.

Phần cặn được tinh chế trên silicagel (20% EtOAC trong hexan) để tạo ra 3,92g (R)-2-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)isoindoin-1,3-dion (63%).

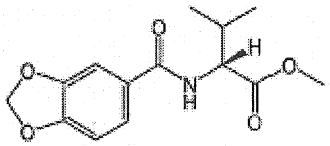
c. (R)-2-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion:

Anhydrit phthalic (10,30g, 69,55mmol) và D-Leuxinol (8,15g, 69,55mmol) được trộn trong THF (100ml), hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C và đun hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, nước được thêm vào và dung dịch này được chiết bằng EtOAC, các phần chiết được rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước, dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 8,1g (R)-2-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (47%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 6H); 1,54 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,47 (m, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,83 (m, 2H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 3,5μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 10

(R)-metyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-3-metylbutanoat

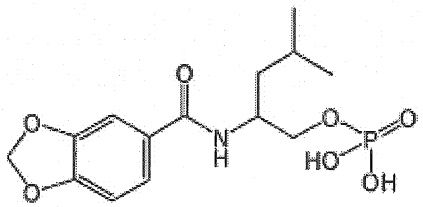


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và (R)-metyl 2-amino-3-metylbutanoat. Hiệu suất: 50%. MS (M+H; 280,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,16μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 11

2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentyl dihydro phosphat



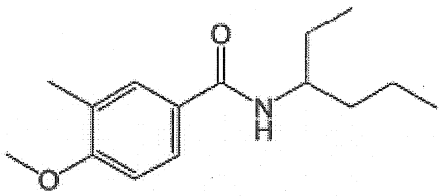
N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (ví dụ 11a) (0,57mmol, 151mg) được hòa tan trong axetonitril khan (2ml) và 1ml dung dịch tetrazol 0,45 M trong axetonitril được thêm vào dưới môi trường nitơ và khuấy trong 5 phút. Sau đó, 0,627g (1,1 đương lượng, 207µl) dibenzyl diisopropyl phosphoramit được thêm nhỏ giọt vào dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hợp chất trung gian dạng thô được hòa tan trong DCM và rửa hai lần bằng kali cacbonat 2% và nước muối và làm khô bằng natri sulphat. Sản phẩm thu được được làm khô và oxy hóa bằng 5ml tert.butylhydroperoxit (dung dịch 4 M trong nonan) trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi và hợp chất trung gian etse dibenzyl được tinh chế (sắc ký lớp mỏng điều chế). Các nhóm benzyl được thủy phân bằng cách sử dụng axit trifloaxetic (3ml hỗn hợp gồm 95% TFA và 5% nước, 1,5 giờ, nhiệt độ trong phòng). Sản phẩm cuối được làm khô để thu được 69mg (35%) chất tinh khiết. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88-0,90 (t, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,36-1,37 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,66-6,67 (d, 1H), 6,98-6,99 (b, 2H), 7,14 (s, 2H); ^{31}P: δ 0,51(s). MS (M+H , 346,0).

a. N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit piperonylic và 2-amino-4-metyl-pentan-1-ol.

Hợp chất này có EC_{50} bằng 10,9 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 12

N-(hexan-3-yl)-4-metoxy-3-metylbenzamit

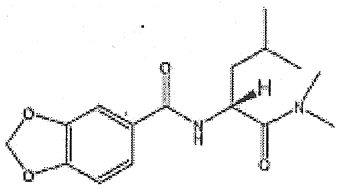


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và hexan-3-amin (ví dụ 28a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 6H); 1,41 (m, 4H); 1,46 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,87(s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,69 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (d, 1H). MS (M+H, 250).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,12 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 13

(R)-N-(1-(dimetylamino)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl) benzo [d] [1,3] dioxol-5-carboxamit



Axit (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoic (ví dụ 13a) (52mg, 0,19mmol) trong DMF (4ml) và dimetyl amin (2M trong metanol, 36μL, 2 đương lượng) được ngưng tụ với sự có mặt của HOBt (26mg, 1đương lượng) và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (44mg, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong etylaxetat và rửa lần lượt bằng NaHCO3 bão hòa và nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 48,6mg sản phẩm (84%). Chất này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng RPHPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93-0,94 (d, 3H), 1,03-1,05 (d, 3H), 1,48-1,52 (m, 1H), 1,59-1,63 (m,1H), 2,98 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,17-5,21 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,80-6,82 (d, 1H), 6,89-6,91(d, 1H), 7,29-3,30 (d,1H), 7,33-7,35 (dd, 1H). MS (M+H; 307,2).

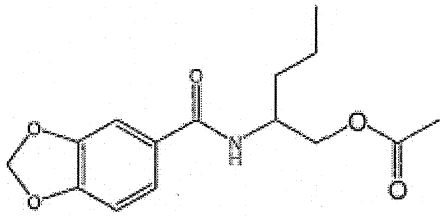
a. Axit (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoic:

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl clorua và D-Leuxin. Hiệu suất: 55%. MS (M+H, 280,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,06 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 14

2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)pentyl axetat



Dung dịch chứa N-(1-hydroxypentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (ví dụ 14a) (59,8mg, 0,238mmol) trong diclometan (5ml) được thêm trietylamin (166ml, 1,19mmol). Axetyl anhydrua (112,5ml, 1,19mmol) được thêm từ từ vào và hỗn hợp này được khuấy dưới môi trường argon ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dung dịch này được rửa lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được 50,8mg 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)pentyl axetat (73%). ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43(m, 2H), 1,57(m, 2H), 2,1 (s, 3H), 4,11(dd, 1H, J = 3,5 Hz, J = 11,5 Hz), 4,27(dd, 1H, J = 3,5 Hz, J = 11,4 Hz), 4,29 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,1 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (m, 2H). MS (M+H, 294).

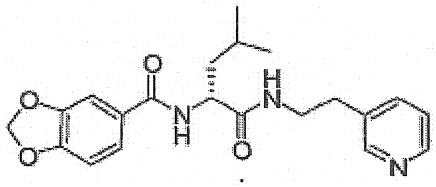
a. N-(1-hydroxypentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và 2-aminopentan-1-ol. Hiệu suất: 76%. MS (M+H, 252).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 11,9 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt

ở nồng độ 3 µM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 4,1.

Ví dụ 15

(R)-N-(4-metyl-1-oxo-1-(2-(pyridin-3-yl)etylamino)pentan-2-yl) benzo [d][1,3]dioxol-5-carboxamit

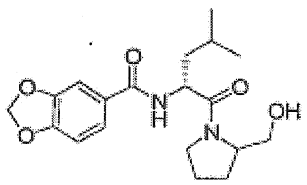


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 13 bằng cách sử dụng 2-(3-pyridyl)etylamin và axit (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoic (ví dụ 13a). (MS M+ 384,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,7 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 16

N-((R)-1-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

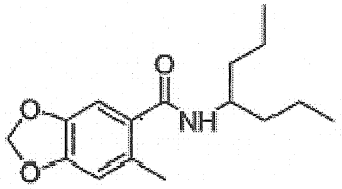


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 13 bằng cách sử dụng R/S propinol và axit (R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoic (ví dụ 13a). (MS M+ 363,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 3 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 17

N-(heptan-4-yl)-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

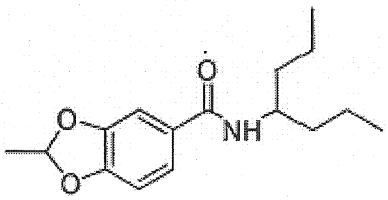


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và heptan-4-amin. MS (M+H, 278,67).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,11 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 18

N-(heptan-4-yl)-2-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



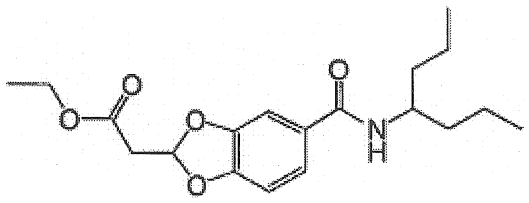
N-(heptan-4-yl)-3,4-dihydroxybenzamit (ví dụ 18a) (0,5mmol) được hòa tan trong toluen (1,6ml). Axit p-toluensulfonic monohydrat (0,3 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thêm axetaldehyt (2 đương lượng). Phản ứng được tiến hành bằng cách sử dụng lò vi sóng (180°C, 300W) trong 10 phút. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong metanol (1ml) và tinh chế bằng HPLC. Hiệu suất 20%, MS (M+H 278,10).

a. N-(heptan-4-yl)-3,4-dihydroxybenzamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dihydroxybenzoic và heptan-4-amin. Hiệu suất: 25%. MS (M+H, 252,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,1 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,03 µM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 3,68.

Ví dụ 19

Etyl 2-(5-(heptan-4-ylcarbamoyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetat

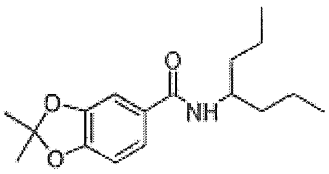


N-(heptan-4-yl)-3,4-dihydroxybenzamit (ví dụ 18a) (0,29mmol, 75mg) được hòa tan trong axeton khan, chứa trên 6 đương lượng (242mg) kali cacbonat, sau đó este eyl của axit propynoic với lượng trên 1,2 đương lượng (36 µl) được thêm vào và hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi và chất rắn được hòa tan trong diclometan và chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% và nước. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để thu được 72mg sản phẩm cần thiết (71%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91-0,94 (t, 6H), 1,23-1,30 (m, 4H), 1,37-1,41 (4H), 2,97-2,98 (d, 2H), 3,70-3,74 (dd, 2H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,2-4,24 (m, 3H), 5,61-5,64 (d, 1H), 6,58-6,60 (t, 1H), 6,79-6,81 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,60-7,85 (b, 1H). MS (M+ H, 350,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 14 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 3 µM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,5 .

Ví dụ 20

N-(heptan-4-yl)-2,2-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng natri 2,2-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat và 4-heptylamin (ví dụ 20a). Hiệu suất 30%. ^{1}H NMR:δ 0,92 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz), 1,42 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 4,12 (m, 1H), 5,61(d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,22 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz, *J* = 17 Hz). MS (M+H, 292).

a. Natri 2,2-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat và 4-heptylamin:

Etyl 2,2-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (ví dụ 20b) (461mg, 2,08mmol) được khuấy trong dioxan (16ml) và dung dịch NaOH 1,0N trong nước (4,16ml) trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm cần thiết (449mg). (M-H, 193).

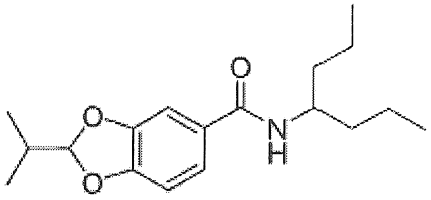
b. Etyl 2,2-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat:

Etyl 3,4-dihydroxybenzoat (910,9mg, 5mmol) được cho kết hợp với 2,2-dimetoxypropan (1,23ml, 10mmol) và một lượng chất xúc tác axit p-toluen sulfonic trong toluen. Hỗn hợp này được đun hồi lưu bằng cách sử dụng bẫy Dean-Stark trong 20 giờ. Sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien hexan:etyl axetat từ 90:10 đến 75:25, để thu được bột màu trắng (539,1mg, 49%). ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 1,36 (t, 3H, J = 7,2Hz), 1,69 (s, 6H), 4,32 (q, 2H, J = 7,1 Hz, J = 14,2 Hz), 6,74 (d, 1H, d, J = 8,2Hz), 7,38 (d, 1h, J = 1,7 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,3 Hz).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 2,7 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 21

N-(heptan-4-yl)-2-isopropylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit



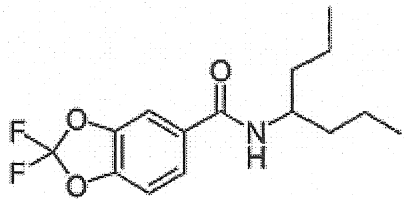
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-isopropylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic (ví dụ 21a) và 4-heptylamin. Hiệu suất: 34%. ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 0,92 (t, 6H, J = 7,2Hz), 1,04 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,40 (m, 6H), 1,43 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,62 (d, 1H, J = 8,9Hz), 5,96 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz). MS (M+H, 291).

a. Axit 2-isopropylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic: axit 3,4-dihydrobenzoic (154,12mg, 1mmol) và isobutyraldehyt (182 µL, 2mmol) được kết hợp với nhau trong toluen (3ml) và một lượng chất xúc tác axit p-toluen sulfonic được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cho vào lò vi sóng trong 10 phút ở 180 °C với công suất được đặt ở 275. Dung dịch này được lọc và làm bay hơi để thu được 100mg sản phẩm cần thiết (48%). MS (M-H, 207).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 11,5µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 3 µM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,2 .

Ví dụ 22

2,2-diflo-N-(heptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

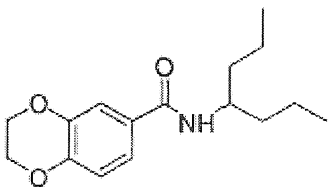


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylic và 4-heptylamin. (M+H, 300,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,51 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 1 µM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,87.

Ví dụ 23

(1-propyl-butyl)-amit của 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxylic

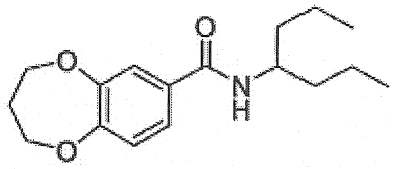


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxylic và heptan-4-amin. MS (M+H, 278,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,49 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 24

N-(heptan-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamit

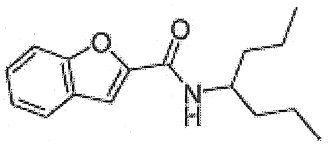


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxylic và heptan-4-amin. MS (M+H, 292,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 6,4 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 25

(1-propylbutyl)amit của axit benzofuran-2-carboxylic

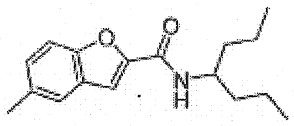


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzofuran-2-carbonyl clorua và heptan-4-amin. Hiệu suất: 73%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,41 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 9,94 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,62 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,44 (s, 1H). MS (M+H, 260).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,88 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,3 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,6.

Ví dụ 26

N-(heptan-4-yl)-5-metylbenzofuran-2-carboxamit



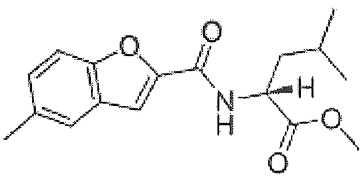
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metylbenzofuran-2-carboxylic (ví dụ 26a) và heptan-4-amin. Hiệu suất: 46%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,41 (m, 10H), 2,44 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37(m, 2H), 7,44 (s, 1H). MS (M+H, 274)

a. Axit 5-metylbenzofuran-2-carboxylic: 2-Hydroxy-5-metylbenzaldehyt (544,2mg, 4mmol) được cho kết hợp với dietylbromomalonat (1ml, 6mmol) và kali cacbonat (1,1g, 8mmol) trong metyl etyl keton (5ml) và hỗn hợp này được đun hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại ra bằng cách làm bay hơi kiểu quay để thu được dầu thô. Sau đó, dầu này được hoà tan trong dung dịch kali hydroxit 10% trong etanol (10ml) và đun hồi lưu trong 45 phút. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và sau đó phần cặn được xử lý bằng dung dịch H_2SO_4 2,0N. Sau đó, axit tự do được chiết bằng lượng etyl axetat dư. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Loại bỏ etyl axetat để thu được 566mg 5-metyl-2-carboxybenzofuran (80%) dưới dạng bột màu hơi vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ2,44 (s, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Hz).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,94 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 27

(R)-metyl 4-metyl-2-(5-metylbenzofuran-2-carboxamido)pentanoat



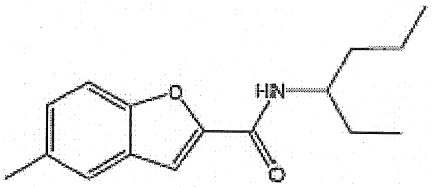
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metylbenzofuran-2-carboxylic (ví dụ 26a) và este metyl D-leuxin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,98 (d, 3H, J = 6,26 Hz), 1,00 (d, 3H, J

= 6,17 Hz), 1,56 (s, 3H), 1,76 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,86 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 8,54 Hz, *J* = 1,55 Hz), 7,40 (m, 2H). 7,44 (dd, 1H, *J* = 1,72, *J* = 0,9 Hz). MS 304 (M+H, 304).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,11 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 28

N-(hexan-3-yl)-5-metylbenzofuran-2-carboxamit



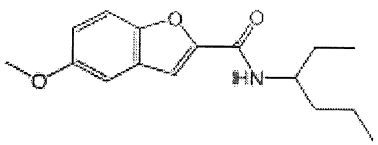
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metylbenzofuran-2-carboxylic (ví dụ 26a) và hexan-3-amin (ví dụ 28a). Hiệu suất: 49%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 6H), 1,40-1,68 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, *J* = 8,97 Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 7,80 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 1,73 Hz, *J* = 1,73 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 1,72 Hz). MS (M+H, 260).

a. Hexan-3-amin được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 2a bằng cách bắt đầu từ hexan-3-on. Hiệu suất: 58%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 6H); 1,36-1,58 (m, 6H); 2,83 (m, 1H); 3,12 (s, 2H). MS: (102, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,74 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 29

N-(hexan-3-yl)-5-metoxybenzofuran-2-carboxamit



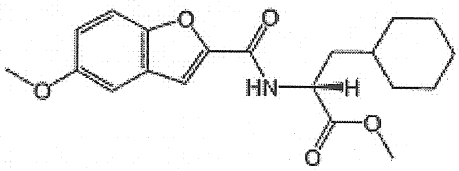
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metoxybenzofuran-2-carboxylic và hexan-3-amin (ví dụ 28a). Hiệu suất: 32%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,96 (m, 6H); 1,40-1,67 (m,

6H); 3,85 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,38 (m, 2H). MS (276, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,4 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 30

(R)-metyl 3-xyclohexyl-2-(5-metoxybenzofuran-2-carboxamido) propanoat

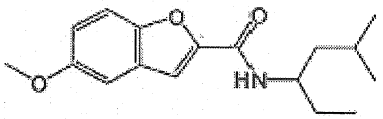


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metoxybenzofuran-2-carboxylic và (R)-metyl 2-amino-3-xyclohexylpropanoat. Hiệu suất: 45%. MS (M+H, 260,3).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,14 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 31

5-metoxy-N-(5-metylhexan-3-yl)benzofuran-2-carboxamit

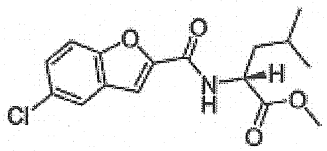


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-metoxybenzofuran-2-carboxylic và 5-metylhexan-3-amin (ví dụ 5a). Hiệu suất: 67%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,96 (m, 9H); 1,39-1,52 (m, 3H); 1,66 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,38 (m, 2H). MS (290, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,04 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 32

Điều chế (R)-metyl 4-clo-2-(5-metylbenzofuran-2-carboxamido)pentanoat

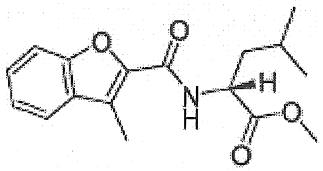


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-clobenzofuran-2-carboxylic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 324).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,82 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 33

(R)-metyl 4-metyl-2-(3-metylbenzofuran-2-carboxamido)pentanoat

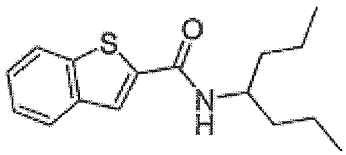


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-metylbenzofuran-2-carboxylic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 304).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,18 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 34

N-(heptan-4-yl)benzo[b]thiophen-2-carboxamit

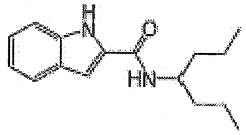


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[b]thiophen-2-carboxylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 276).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,21 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 35

N-(heptan-4-yl)-1H-indol-2-carboxamit

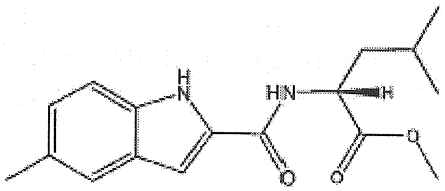


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 1H-indol-2-carboxylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 259).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 6,8 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 36

(R)-metyl 4-metyl-2-(5-metyl-1H-indol-2-carboxamido)pentanoat

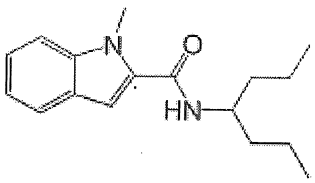


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-Metyl-1H-indol-2-carboxylic và este metyl D-leuxin. Hiệu suất: 50%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,98(d, 3H, J= 6,3Hz), 1,00(d, 3H, J = 6,1 Hz), 2,44 (s, 3H), 3,784(s, 3H), 4,87(m, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 8,39 Hz), 6,85 (dd, 1H, J =1,94 Hz, J = 0,68 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 8,46 Hz, J = 1,55 Hz), 7,31(d, 1H, J = 8,45 Hz), 7,42 (s, 1H). MS (MH+, 303).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 6,6 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 37

N-(heptan-4-yl)-1-metyl-1H-indol-2-carboxamit



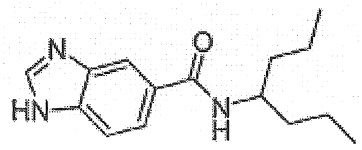
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-1H-indol-2-carboxylic và 4-heptylamin. Hiệu suất 45%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,95 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,46 (m, 4H), 1,57

(m, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz). MS (M+H, 273).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,79 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 38

N-(heptan-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

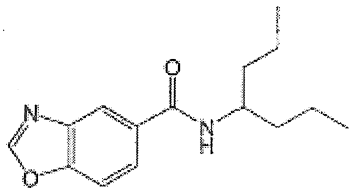


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic và 4-heptylamin. Hiệu suất: 80%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,42 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,28 (s, 1H). MS (M+H, 260).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 18,6 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 39

(1-propylbutyl)amit của axit benzooxazol-5-carboxylic



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzooxazol-5-carboxylic (Ví dụ 39a) và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H),5,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 4,10-4,22 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 6H); ESIMS: 261 (M^+H).

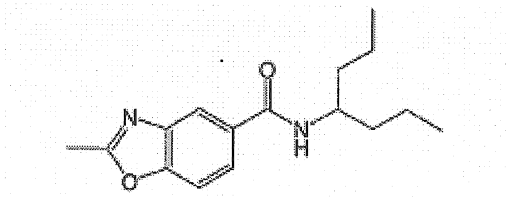
a. Axit benzooxazol-5-carboxylic: hỗn hợp gồm axit 3-amino-4-hydroxybenzoic (500mg, 3,26mmol) và trimetyl orthoformat (5ml) được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ dưới môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới

nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa bằng hexan. Nước lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (78mg, 15%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS (M+H, 164).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,91 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 40

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Metyl-benzooxazol-5-carboxylic



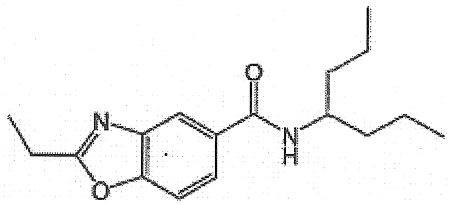
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách bắt đầu từ axit 2-metyl benzooxazol-5-carboxylic (ví dụ 40) và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H),5,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H đối với nhóm NH) 4,10-4,22 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,58-1,65 (m, 4H), 1,38-1,55 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS (APCI, M+1): 275,2.

a. Axit 2-metyl benzooxazol-5-carboxylic: hỗn hợp gồm axit 3-amino-4-hydroxybenzoic (1,5g, 9,79mmol) và trimetyl orthoaxetat (15ml, dư nhiều) được gia nhiệt ở 65°C trong 5 giờ dưới môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng hexan. Nước lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (1,4g, 80%): ^{1}H NMR (500 MHz , CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H); MS(APCI, M+1): 178,10.

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,33 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 41

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Etyl-benzooxazol-5-carboxylic



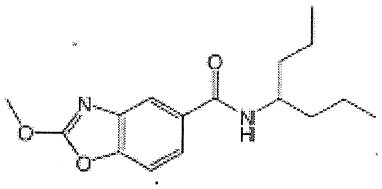
Hỗn hợp gồm 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 41a) và trimetyl orthopropyrat được gia nhiệt ở 65°C trong 5 giờ dưới môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế trên silicagel bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế (MeOH 3% trong CH_2Cl_2) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (42mg, 73%): điểm nóng chảy 107-108 °C; MS(APCI, M+1): 289,10.

a. 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-Amino-4-hydroxybenzoic và 4-heptylamin. Hiệu suất 57 %,1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H); 1,26-1,51 (m, 8H); 4,09 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,77 (m, 2H).MS: (251, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,68 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 42

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Metoxy-benzooxazol-5-carboxylic

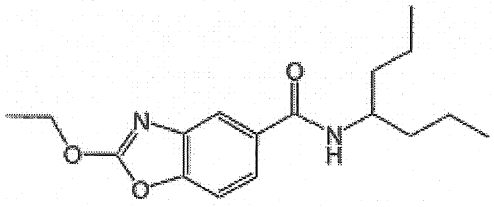


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 41 bằng cách sử dụng 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 4aa) và tetrametylorthocacbonat. Hiệu suất: 60%. điểm nóng chảy 137-138 °C; MS (M+H, 291,10).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,69 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 43

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Etoxy-benzooxazol-5-carboxylic

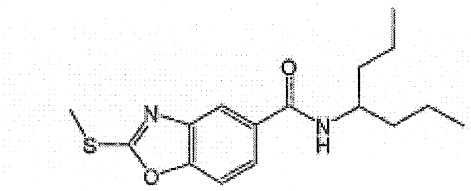


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 41 bằng cách sử dụng 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 41a) và tetraetoxymetan: điểm nóng chảy 128-129°C; MS (M+H, 305,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 5 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 44

N-(heptan-4-yl)-2-(metylthio)benzo[d]oxazol-5-carboxamit



Dung dịch chứa N-(Heptan-4-yl)-2-(mercapto)benzo[*d*]oxazol-5-carboxamit (ví dụ 44a) (50mg, 0,17mmol) trong DMF (3ml) ở 0°C được thêm K_2CO_3 (29mg, 0,17mmol) và MeI (29mg, 0,20mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng PTLC (15% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (50mg, 96%): điểm nóng chảy 113-114 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,1,38-1,55 (m, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS(APCI, M+): 307,2.

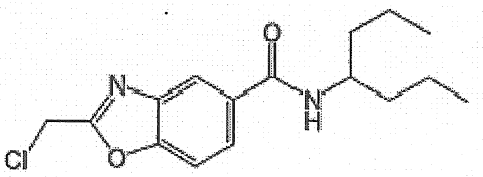
a. N-(Heptan-4-yl)-2-(mercapto)benzo[*d*]oxazol-5-carboxamit: Dung dịch chứa 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 41a) (250mg, 1,0mmol) trong EtOH được thêm KSCSOEt (160mg, 1,0mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 80 °C qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được hoà tan trong nước. Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HOAc tới độ

pH ~ 5 và sau đó được lọc. Phần cặn được rửa bằng nước để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (160mg, 55%). MS (M+H, 293,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 3,1 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 45

(1-propyl-butyl)amit của axit clometyl benzooxazol-5-carboxylic

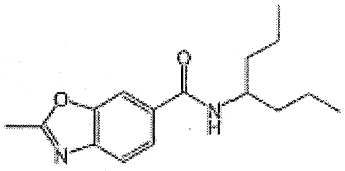


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 41 bằng cách sử dụng 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 41a) và trimetyl clo-orthoaxetat. Hiệu suất: 65%. điểm nóng chảy 108,5-109°C. MS (M+H, 309,05).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,23 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 46

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Metyl-benzooxazol-6-carboxylic



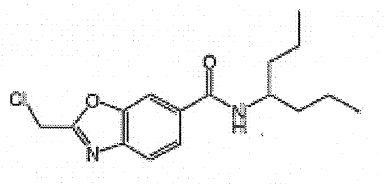
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-metyl benzooxazol-6-carboxylic (ví dụ 46a) và 4-heptylamin. Hiệu suất 50%: ^{1}H NMR (500 MHz , CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H); MS (M+1, 178,10).

a. Axit 2-metyl benzooxazol-6-carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 40a từ axit 4-amino-3-hydroxybenzoic (50%): ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H); MS (M+H, 178,10).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 2,1μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 47

(1-propyl-butyl)-amit của axit 2-Clometyl-benzooxazol-6-carboxylic



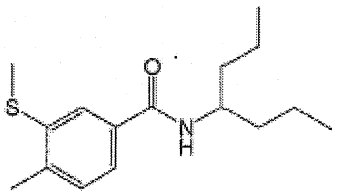
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 41 bằng cách sử dụng 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit (ví dụ 47a) và trimetyl clo-orthoaxetat. Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (45mg, 73%): điểm nóng chảy 137,0-137,5 °C; MS (M+H, 309,05).

a. 3-amino-4-hydroxy-N-(1-propylbutyl)benzamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 41a từ axit 4-amino-3-hydroxybenzoic. Hiệu suất: 50%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91 (t, 6H); 1,41 (m, 6H); 1,54 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,63 (d, 1H), 6,95 (d, 1H); 7,82 (s, 1H). MS: (251, M+H)

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,45 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 48

4-metyl-3-metylsulfanyl-N-(1-propylbutyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metyl-3-(metylthio)benzoic (ví dụ 48a) và 4-heptylamin. Hiệu suất: 50%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,40-1,41 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,5 Hz). MS (M+H, 280).

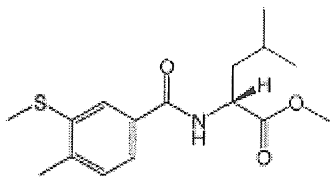
a. Axit 4-metyl-3-(metylthio)benzoic: axit 3-Amino-4-metylbenzoic được tạo huyền phù trong nước đá (55ml), và HCl đậm đặc (8,56ml) được cho thêm từ từ. Dung dịch natri nitrit trong nước (2,4 g trong 5,5ml) được thêm vào huyền phù này

trong thời gian 15 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút nữa. Sau đó, dung dịch natri axetat trong nước (9,31g trong 18ml) được thêm nhỏ giọt vào. Phản ứng được để xảy ra trong 45 phút để thu được chất kết tủa màu da cam đậm. Chất kết tủa này được lọc và rửa bằng các phần nhỏ nước đá lạnh. Chất rắn thu được được kết hợp với dung dịch chứa kali xantogenat (11,93g) và kali cacbonat (8,22g) trong 250ml nước. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị cách dầu được đun nóng trước ở 70°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 25 phút. Dung dịch màu hơi đỏ được lấy ra khỏi bình và được khuấy trong 15 phút hoặc đến khi nhiệt độ đạt 30°C. Natri hydroxit (0,782g) được thêm vào và khuấy cho đến khi hòa tan. Dimetylsulfat (5,70ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó đun hồi lưu thời gian ngắn. Loại dung môi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu da cam. Chất rắn này được xử lý bằng dung dịch H_2SO_4 2,0N và chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$ khan. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn thô màu hơi đỏ. Chất rắn này được hấp thụ trên silicagel và tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradien từ 5 đến 50% etyl axetat trong hexan) để thu được axit 4-metyl-3-(metylthio)benzoic dưới dạng bột màu vàng nhạt (2g). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,21 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 49

(R)-metyl 4-metyl-2-(4-metyl-3-(metylthio)benzamido)pentanoat



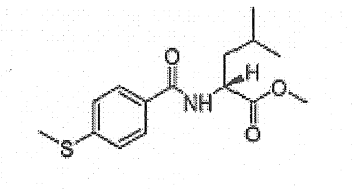
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-metyl-4-(metylthio)benzoic (ví dụ 48a) và este D-Leuxin metyl. Hiệu suất: 45%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,97 (d, 3H, J= 6,36Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 1,64-1,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,51(s, 3H), 3,77 (s, 3H),

4,85(m, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 7,18 (d, 1H, J =7,83 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,77 Hz, J = 1,78Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,65 Hz). MS (M+H, 310).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,1 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 50

(R)-metyl 4-metyl-2-(4-(metylthio)benzamido)pentanoat

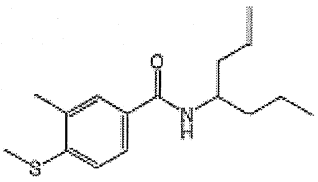


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-(metylthio)benzoic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 296).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,16 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 51

N-(heptan-4-yl)-3-metyl-4-(metylthio)benzamit



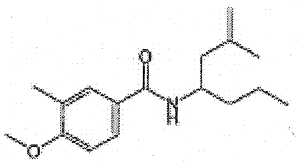
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-metyl-4-(metylthio)benzoic (ví dụ 51a) và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H); 1,37-1,46 (m, 6H); 1,54-1,56 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 5,73 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,52 (s, 1H);7,58 (d, 1H). MS (280, M+H) nhiệt độ nóng chảy: 129-131 °C.

a. Axit 3-metyl-4-(metylthio)benzoic được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 48a bằng cách bắt đầu từ axit 3-Amino-4-metylbenzoic. Hiệu suất 30%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,36 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 7,17 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,93 (d, 1H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,12 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 52

4-metoxy-3-metyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzamit

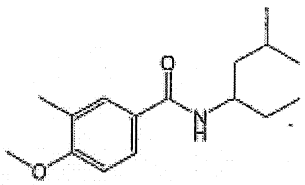


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và 2-metyl-4-heptanamin (ví dụ 2a). Hiệu suất: 45%,1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (m, 9H); 1,39 (m, 5H); 1,53 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,23 (m, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,61 (d, 1H). MS (278, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,1 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 53

4-metoxy-3-metyl-N-(5-metylhexan-3-yl)benzamit

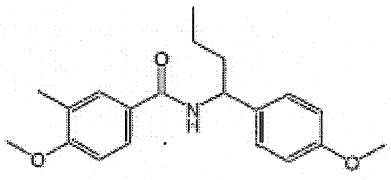


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và 5-metylhexan-3-amin (ví dụ 5a). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 9H); 1,38 (m, 2H); 1,47 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,61 (d, 1H). MS (264, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,09 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 54

4-metoxy-N-(1-(4-metoxyphenyl)butyl)-3-metylbenzamit



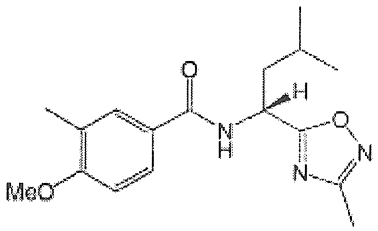
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-metyl-4-metoxy-benzoic và 1-(4-metoxyphenyl)butan-1-amin (ví dụ 54a). Hiệu suất 52%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (t, 3H); 1,31-1,41 (m, 2H); 1,82-1,92 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,79 (s, 3H);3,86 (s, 3H); 5,11 (m, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,88 (d, 2H). 7,28 (d, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,61 (d, 1H). MS (328, M+H).

a. 1-(4-metoxyphenyl)butan-1-amin được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2a từ 1-(4-metoxyphenyl)butan-1-on. Hiệu suất 90%. MS (M+H, 180).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 3,14 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 55

(R)-4-metoxy-3-metyl-N-(3-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và 3-metyl-1-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butylamin (Ví dụ 55a). MS (M+H, 318).

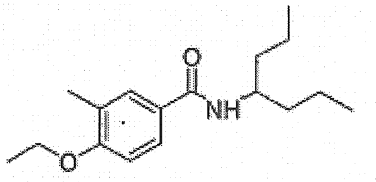
a. (R)-3-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butan-1-amin: Boc-D-Leu-OH (0,23g, 1mmol) được xử lý bằng N-hydroxyaxetamidin (74mg, 1 đương lượng) và DIC (155 μL, 1 đương lượng trong dioxan (2ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một phần DIC khác (1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 4 giờ. Sau khi loại dung môi, phần cặn được xử lý bằng 50% TFA/DCM (2ml) trong 1 giờ và sau đó dung môi được làm bay hơi. Hỗn

hợp thô được tinh chế bằng cách sắc ký lỏng cao áp điều chế (cột C-18, pha động là MeOH-H_2O và axit formic là chất cải biến) để thu được 75mg amin (hiệu suất 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,95 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,50 (b, 2H, NH_2), 4,65 (t, 1H). MS (M+H, 170).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 5,4 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 56

4-etoxy-N-(heptan-4-yl)-3-metylbenzamit



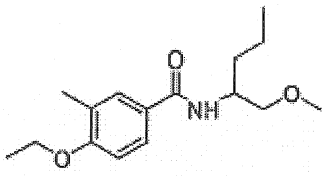
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-etoxy-3-metyl benzoic (ví dụ 56a) và 4-heptylamin. Hiệu suất: 75%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H); 1,37-1,45 (m, 6H); 1,53-1,59 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 4,07 (q, 2H); 4,15 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,58 (d, 1H). MS (278, M+H).

a. Axit 4-etoxy-3-metyl benzoic: axit 4-hydroxy-3-metyl benzoic (10g) được hòa tan trong DMF (400ml), sau đó thêm natri cacbonat (3 đương lượng). Etyl iođua (3 đương lượng) hòa tan trong DMF (50ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch này được khuấy qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc, dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong 200ml metanol/nước (3:1). Lithi hydroxit (3 đương lượng) được thêm vào và khuấy qua đêm. Khi quá trình thủy phân kết thúc, dung môi được loại ra và sản phẩm được kết tinh bằng cách sử dụng hỗn hợp etyl axetat/hexan để thu được 8,2g axit 4-etoxy-3-metyl benzoic. Hiệu suất: 70%, MS (M-H, 179,20).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,17 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 57

4-etoxy-N-(1-metoxypentan-2-yl)-3-metylbenzamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-etoxy-3-metyl benzoic (ví dụ 56a) và 1-metoxypentan-2-amin (ví dụ 57a). Hiệu suất: 33%. MS (M+H, 280,1).

a. 1-metoxypentan-2-amin được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 9a từ 2-(1-metoxypentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (ví dụ 57b). Hiệu suất 67%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91 (t, 3H); 1,24 -1,45 (m, 4H); 1,52 (s, 2H); 2,94 (m, 1H); 3,12 (t, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,35 (s, 3H).

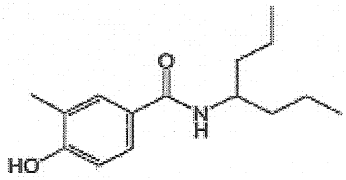
b. 2-(1-metoxypentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 9b từ 2-(1-hydroxypentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (ví dụ 57c). Hiệu suất: 82%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,64 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,54 (m, 1H); 3,98 (t, 1H); 4,50 (m, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,82 (m, 2H).

c. 2-(1-hydroxypentan-2-yl)isoindolin-1,3-dion được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 9c bằng cách sử dụng isobenzofuran-1,3-dion và 2-aminopentan-1-ol. Hiệu suất 62%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,76 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,83 (m, 2H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,69 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 58

4-hydroxy-3-metyl-N-(1-propyl-butyl)-benzamit

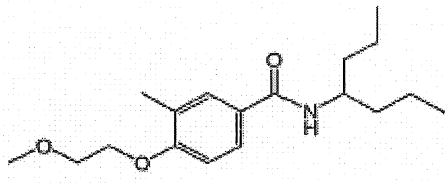


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-hydroxy-3-metyl benzoic và 4-heptylamin. MS (M+H, 250,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,92 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 59

N-(heptan-4-yl)-4-(2-metoxyetoxy)-3-metylbenzamit

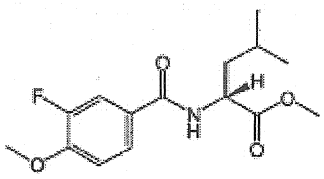


Kali hydroxit (4mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và gia nhiệt ở 80°C. 4-hydroxy-3-metyl-N-(1-propyl-butyl)-benzamit (ví dụ 58) (1mmol) được thêm vào dung dịch này, tiếp theo thêm cloetanol (3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô và hòa tan trong dung dịch axit xitric 5%. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp trong nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các phần chiết etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng cách sắc ký lỏng cao áp điều chế để thu được N-(heptan-4-yl)-4-(2-metoxyetoxy)-3-metylbenzamit với hiệu suất 39%. MS (M+H, 308,25).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,21 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 60

(R)-metyl 2-(3-flo-4-metoxybenzamido)-4-metylpentanoat

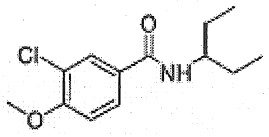


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-flo-4-metoxybenzoic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 298).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,3 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 61

3-clo-4-metoxy-N-(pentan-3-yl)benzamit

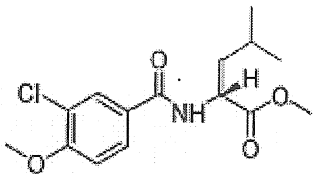


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng 3-pentylamin và axit 3-clo-4-metoxy benzoic. Hiệu suất 40%. MS (M+H, 256,20).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,56 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,3 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 6,28.

Ví dụ 62

(R)-metyl 2-(3-clo-4-metoxybenzamido)-4-metylpentanoat

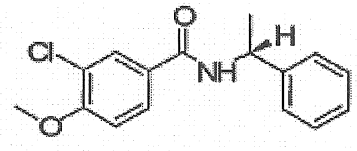


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-clo-4-metoxy benzoic và este metyl D-leuxin hydroclorua. MS (M+H, 314,10).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,08 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,01 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 13,18.

Ví dụ 63

(R)-3-clo-4-metoxy-N-(1-phenyletyl)benzamit

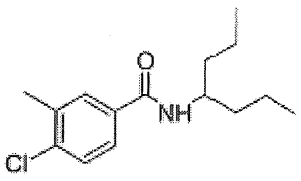


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng (R)-1-phenylethanamin và axit 3-clo-4-metoxy benzoic. MS (M+H, 290,0).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 2,5 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 0,3 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,7 .

Ví dụ 64

4-Clo-3-metyl-N-(1-propyl-butyl)-benzamit

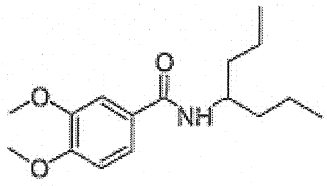


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-clo-3-metyl benzoic và heptan-4-amin. MS (M+H, 268).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,8 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 65

3,4-Dimetoxy-N-(1-propyl-butyl)-benzamit

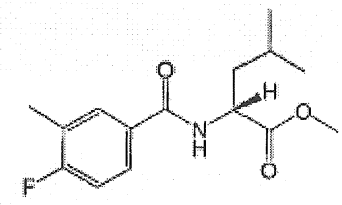


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetoxy benzoic và heptan-4-amin. MS (M+H, 279,37).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,36 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 66

(R)-metyl 2-(4-flo-3-metylbenzamido)-4-metylpentanoat

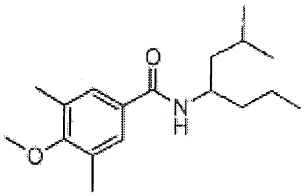


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-flo-3-metylbenzoic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 282).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,32 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 67

4-metoxy-3,5-dimetyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzamit

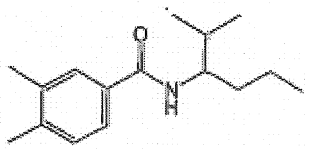


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3,5-dimetylbenzoic và 2-metylheptan-4-amin (ví dụ 2a). MS (M+H, 292,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,85 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 68

3,4-dimetyl-N-(2-metylhexan-3-yl)benzamit

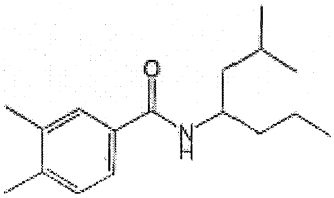


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetylbenzoic và hexan-3-amin (ví dụ 3a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 9H); 1,39 (m, 3H); 1,56 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 5,76 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); MS (248, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,11 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 69

3,4-dimetyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzamit

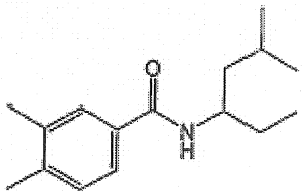


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetylbenzoic và 2-metylheptan-4-amin (ví dụ 2a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 9H); 1,40 (m, 5H); 1,53 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 4,24 (m, 1H); 5,69 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,54 (s, 1H). MS (262, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,13 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 70

3,4-dimetyl-N-(5-metylhexan-3-yl)benzamit

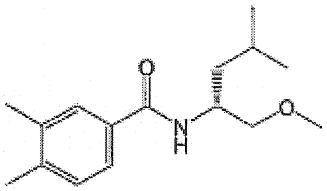


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetylbenzoic và 5-metylhexan-3-amin (ví dụ 5a). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (m, 9H); 1,38 (m, 2H); 1,46 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 5,70 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,55 (s, 1H). MS (248, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,17 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 71

(R)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit



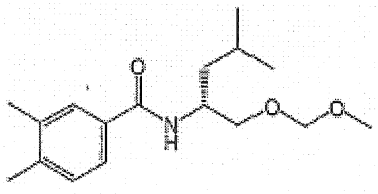
Dung dịch chứa (R)-N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit (1,59g, 6,39mmol) (ví dụ 71a) trong DMF khan (20ml) được thêm NaOH dạng bột (281mg, 7mmol) và dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Iodometan (1 đương lượng, 6,39mmol) trong DMF (10ml) được thêm nhỏ giọt trong thời gian 1 giờ. Nhiệt độ được duy trì ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm 300ml nước. Lớp nước được chiết bằng diclometan, làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silica-gel (toluen-etyl axetat; gradien 5-20%) để thu được 1,23g (R)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit (73%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94-0,97 (t, 6H), 1,41-1,47 (M, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H), 2,29 (d, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 4,34-4,39 (m, 1H), 6,23-6,25 (d, 1H), 7,16-7,17 (d, 1H), 7,47-7,49 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H). MS (M+H, 264,3)

a. (R)-N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetylbenzoic và (R)-aminoleuxinol. Hiệu suất: 75%. MS (M+H, 250,3).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,2 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 72

(R)-N-(1-(metoxymetoxy)-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit

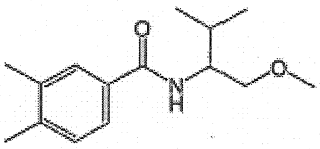


Dung dịch chứa (R)-N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit (Ví dụ 71a) (0,24mmol) hòa tan trong DMF khan (2ml) được thêm NaOH dạng bột (0,36mmol, 14,5mg, 1,5 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Sau đó, clo-metoxy-metan (19,3µl, 1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (30ml) và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế (20% etyl axetat/hexan) để thu được 37,7mg (R)-N-(1-(metoxymetoxy)-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit (53%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,98-1,00 (t, 6H), 1,49-1,53 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,69-1,73 (m, 2H), 2,32-2,33 (d, 6H), 3,38-3,39 (t, 3H), 3,64-3,72 (ddd, 2H), 4,41-4,44 (m, 1H), 4,65-4,69 (dd, 2H), 6,37-6,39 (d, 1H), 7,19-7,21 (d, 1H), 7,50-7,52 (dd, 1H), 7,60 (sb, 1H). MS (M+H , 294,3).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,06 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 73

N-(1-Metoxymetyl-2-metyl-propyl)-3,4-dimetyl-benzamit



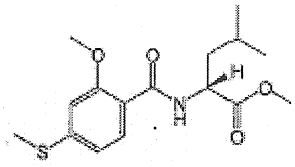
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 71 bằng cách sử dụng N-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit (ví dụ 73a) và metyl iođua. Hiệu suất 87%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,97-1,00 (dt, 6H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,42-3,45 (dd, 1H), 3,60-3,62 (dd,1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 6,31-6,33 (d, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H), 7,48-7,50 (dd, 1H), 7,56-7,57 (d, 1H). MS (M+H, 250).

a. N-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 71a bằng cách sử dụng axit 3,4-dimetoxybenzoic và 2-amino-3-metylbutan-1-ol. Hiệu suất 75%. MS (M+H, 236,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,87 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 74

(R)-metyl 2-(2-metoxy-4-(metylthio)benzamido)-4-metylpentanoat

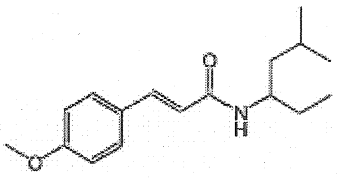


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-metoxy-4-(metylthio)benzoic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 326).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 15,8 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 75

N-(2-metylheptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit

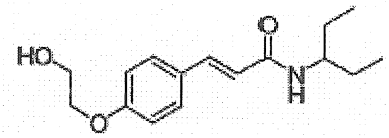


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-(4-Metoxy-phenyl)-acrylic và 5-metylhexan-3-amin (ví dụ 5a). Hiệu suất: 59%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (m, 9H); 1,33 (t, 2H); 1,43 (m, 1H); 1,58-1,67 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 5,19 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,88 (d, 2H);7,44 (d, 2H); 7,58 (d, 1H). MS (276, M+H).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,24 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 76

N-(1-Etyl-propyl)-3-[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-acrylamit



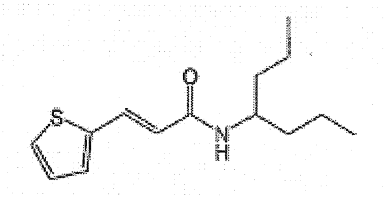
N-(1-Etyl-propyl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-acrylamit (ví dụ 76a) (0,44mmol, 103mg) được hòa tan trong etanol tuyệt đối chứa KOH (0,7mmol, 37mg). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau đó 2-clo-etanol (1,76mmol, 118 μL) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu qua đêm. Sau khi làm bay hơi, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước và dung dịch axit xitric 5%. Pha hữu cơ được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để thu được 73mg sản phẩm cần thiết (60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92-0,95 (t, 6H), 1,25 (s, 1H),1,40-1,46 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 3,93-3,94 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 2H), 4,09-4,11 (m, 2H), 5,28-5,30 (d, 1H), 6,26-6,29 (d, 1H), 6,88-6,90 (d, 2H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,56-7,59 (d, 1H). MS (M+H, 278,1).

a. N-(1-Etyl-propyl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-acrylamit được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 4-hydroxy-xinamic và 3-pentylamin. MS (M+H, 234,10).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 5,8 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 77

(E)-N-(heptan-4-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylamit

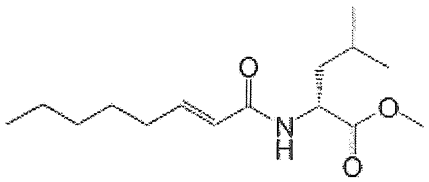


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit (E)-3-(thiophen-2-yl)acrylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 252).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,44 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 78

(R,E)-metyl 4-metyl-2-oct-2-enamidopentanoat

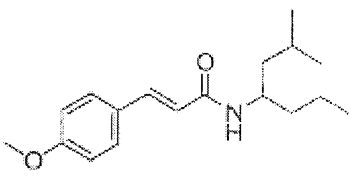


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit (E)-oct-2-enoic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 270).

Hợp chất này có EC_{50} trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293 bằng 0,92 μM.

Ví dụ 79

3-(4-Metoxy-phenyl)-N-(3-metyl-1-propyl-butyl)-acrylamit



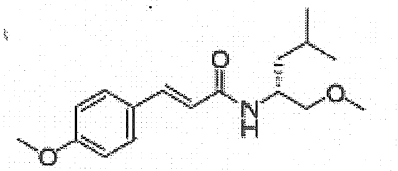
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-(4-metoxy-phenyl)-acrylic và 3-metyl-1-propyl-butylamin

(ví dụ 2a). Hiệu suất: 65%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,90-0,95 (m, 9H), 1,30-1,39 (m, 5H), 1,49-1,50 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,17-4,18 (m, 1H), 5,18-5,20 (d, 1H), 6,22-6,26 (d, 1H), 6,86-6,89 (d, 2H), 7,42-7,45 (d, 2H), 7,56-7,59 (d, 1H). MS (M+H, 290,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,84 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 80

N-(1-Metoxymetyl-3-metyl-butyl)-3-(4-metoxy-phenyl)-acrylamit

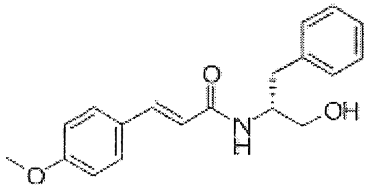


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 71 từ axit 3-(4-metoxy-phenyl)-acrylic và D-leuxinol. Hiệu suất: 41%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ0,93-0,96 (t, 6H), 1,38-1,42 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,82-3,83 (s, 3H), 4,29-4,31 (m, 1H), 5,69-5,71 (d, 1H), 6,24-6,27 (d, 1H), 6,87-6,89 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H). MS (M+H, 292,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,90 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 81

N-(1-Benzyl-2-hydroxy-etyl)-3-(4-metoxy-phenyl)-acrylamit

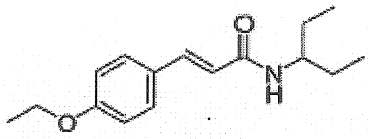


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-(4-metoxy-phenyl)-acrylic và D-phenylalaninol. MS (M+H, 312,3).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,1μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 82

3-(4-Etoxy-phenyl)-N-(1-etyl-propyl)-acrylamit

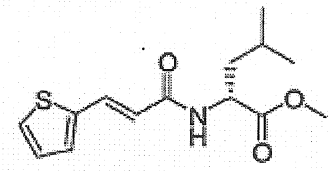


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-(4-etoxy-phenyl)-acrylic và 3-pentylamin. MS (M+H, 262,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,35 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 83

Este metyl của axit 4-Metyl-2-(3-thiophen-2-yl-acryloylamino)-pentanoic

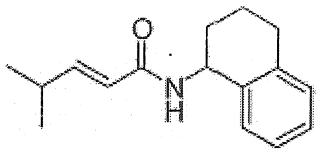


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-thiophen-2-yl-acrylic và este metyl D-leuxin. MS (M+H, 282,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,59 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 84

(1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-amit của axit 4-Metyl-pent-2-enoic

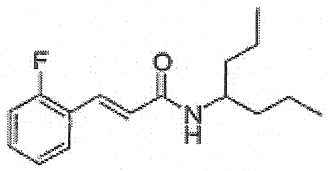


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu trong ví dụ 4 từ axit 4-metyl-pent-2-enoic và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin. MS (M+H, 244,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,5 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 85

3-(2-Flo-phenyl)-N-(1-propyl-butyl)-acrylamit

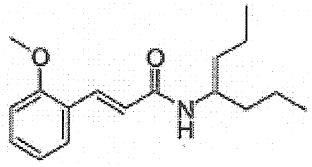


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-(2-flo-phenyl)-acrylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 264,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,16 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 86

3-(2-Metoxy-phenyl)-N-(1-propyl-butyl)-acrylamit

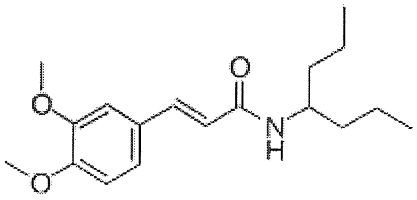


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-(2-metoxy-phenyl)-acrylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 276,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,90 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 87

3-(3,4-Dimetoxy-phenyl)-N-(1-propyl-butyl)-acrylamit



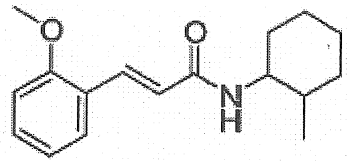
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-(3,4-dimetoxy-phenyl)-acrylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 306,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 0,97 µM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt

ở nồng độ 0,3 μM thì có tác dụng làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 2,4.

Ví dụ 89

3-(2-Metoxy-phenyl)-N-(2-metyl-xyclohexyl)-acrylamit

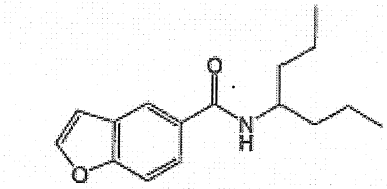


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 từ axit 3-(2-metoxy-phenyl)-acrylic và 2-metyl-xyclohexylamin. MS (M+H, 274,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 3,4 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 90

N-(heptan-4-yl)benzofuran-5-carboxamit

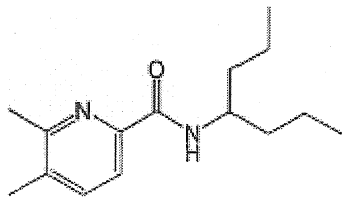


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzofuran-5-carboxylic và heptan-4-amin. Hiệu suất 41%. MS (M+H, 260,2).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,19 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 91

N-(heptan-4-yl)-5,6-dimetylpicolinamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5,6-dimetylpicolinic (Ví dụ 91a) và 4-heptylamin. Hiệu suất: 49%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,91-0,94 (t, 6H), 1,38-1,48 (m, 4H),

1,49-1,61 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,11-4,13 (m, 1H), 7,52-7,53 (d,1H), 7,93-7,94 (d, 1H). MS (M+H, 249,1).

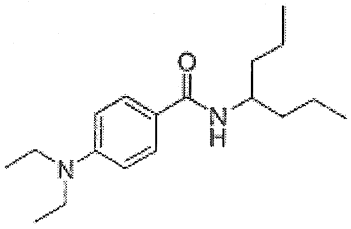
a. Axit 5,6-dimetylpicolinic: 5,6-dimetylpicolinonitril (ví dụ 91b) được đun hồi lưu trong HCl đậm đặc (15ml) qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và chất rắn còn lại được đồng bay hơi vài lần với EtOH. Làm khô để thu được 453mg axit 5,6-dimetylpicolinic (80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (M+H, 152,1).

b. 5,6-dimetylpicolinonitril: 2,3-lutidin (13,25mmol) được đun hồi lưu qua đêm cùng với 18ml AcOH băng và 6ml hydro peroxit. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được đồng bay hơi 2 lần với nước, bazơ hóa bằng Na_2CO_3 và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi để tạo ra 1,45g sản phẩm kết tinh. Sản phẩm này (615mg, 5mmol) được cho phản ứng với trimetylsilan carbonitril (5,5mmol) trong diclometan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó cho thêm dimetylcarbamoyl clorua (5mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng kali cacbonat 10% (10ml), lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết 2 lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi để tạo ra 495mg 5,6-dimetylpicolinonitril (75%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,43-7,45 (d, 1H), 7,51-7,52 (d, 1H); ^{13}C: δ 19,71, 22,80, 117,87, 126,36, 130,60, 136,58, 137,66, 159,84). MS (M+H, 133,1).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 2,8 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 92

4-(dietylamino)-N-(heptan-4-yl)benzamit



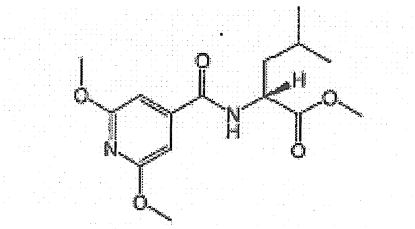
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-dietylamino benzoic và 4-heptylamin. (31% %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92(t, 6H, J = 7,17 Hz), 1,18 (t, 6H, J = 7,04 Hz), 1,41(m,

4H), 1,55(m, 4H), 3,39 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,64 (d, 2H, J = 10,26Hz), 7,64 (d, 2H, J = 10,26 Hz). MS (M+H, 291).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 7,6 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 93

(R)-metyl 2-(2,6-dimetoxyisonicotinamido)-4-metylpentanoat

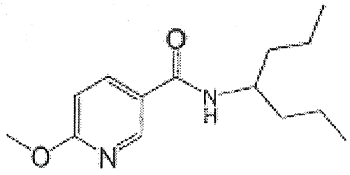


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2,6-dimetoxy-isonicotinic và este metyl D-leuxin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92 (d, 3H, J=7,27 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 7,26 Hz), 1,41-1,58 (m, 8H), 3,95 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 7,47 (m, broad, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,34 Hz). MS (M+H; 311).

Hợp chất này có EC_{50} bằng 1,91 μM trong thử nghiệm về tác dụng hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 94

N-(heptan-4-yl)-6-metoxynicotinamit



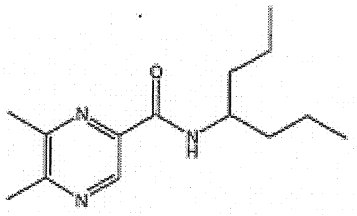
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng natri 6-metoxynicotinat (ví dụ 94a) và 4-heptylamin. Hiệu suất: 44%. MS (M+H, 251).

a. metyl 6-metoxynicotinat (2,097g, 12,56mmol) được hòa tan trong dioxan (30ml). Dung dịch NaOH trong nước (1,0N, 25ml) được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được 2,2g natri 6-metoxynicotinat.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,66μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 95

(1-propylbutyl)amit của axit 5,6-dimetylpyrazin-2-carboxylic



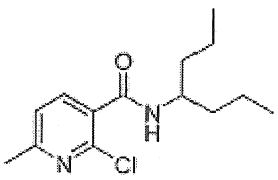
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5,6-dimetyl-pyrazin-2-carboxylic (ví dụ 95a) và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,91-0,94 (t, 6H), 1,35-1,42 (m, 4H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,55-1,60(m, 2H), 2,57-2,60(d, 6H), 4,13-4,16 (m, 1H), 7,52-7,53 (d, 1H), 9,09 (s, 1H); MS (M+H, 250).

a. Axit 5,6-dimetyl-pyrazin-2-carboxylic: dung dịch chứa axit 2,3-diaminopropionic (1,0g, 9,6mmol) trong metanol (20ml) được thêm butan-2,3-dion (728 µL; 11,5mmol) và NaOH (1,4g; 56,6mmol). Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng trong khi sục không khí vào hỗn hợp trong 1 giờ. Chất kết tủa màu trắng được lọc và sản phẩm dạng gel được cô dưới chân không. Sản phẩm thô được hoà tan trong diclorometan, rửa bằng dung dịch axit xitric 10%, làm khô bằng $MgSO_4$ và lọc. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được axit 5,6-dimetyl-pyrazin-2-carboxylic ở dạng chất rắn dễ bay hơi. Hợp chất này được dùng ngay trong bước tiếp theo.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,01 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 96

2-clo-N-(heptan-4-yl)-6-metylnicotinamit

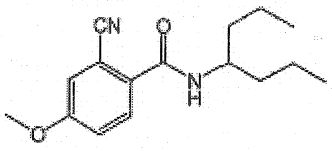


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-clo-6-metylnicotinic và 4-heptylamin. MS (M+H, 269).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,9 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 97

2-xyano-N-(heptan-4-yl)-4-metoxybenzamit

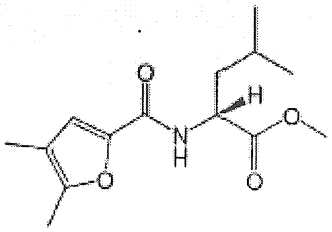


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-xyano-4-metoxybenzoic và 4-heptylamin. Hiệu suất: 73%. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 0,94 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,38 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 4,02 (s, 3H),4,12 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 9,40Hz), 8,11 (d, 2H, J = 2,21 Hz). MS (M+H, 275).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,39 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt ở nồng độ 1µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 4,52.

Ví dụ 98

(R)-metyl 2-(2,3-dimetylfuran-5-carboxamido)-4-metylpentanoat

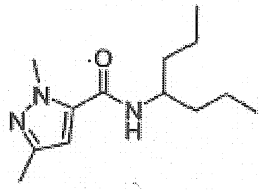


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4,5-dimetyl-furan-2-carboxylic và este metyl D-leuxin. Hiệu suất: 27%. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,96 (t, 6H), 1,66 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,89 (s, 1H). MS (M+H, 268).

Hợp chất thu được có EC_{50} trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293 bằng 0,59 µM.

Ví dụ 99

N-(heptan-4-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

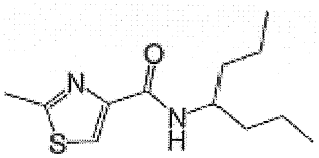


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxylic và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,90(t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,41 (m, 4H), 1,50(m, 4H), 2,27 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,53 (s, 1H). MS (M+H, 238).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 7,8 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 100

N-(heptan-4-yl)-2-metylthiazol-4-carboxamit

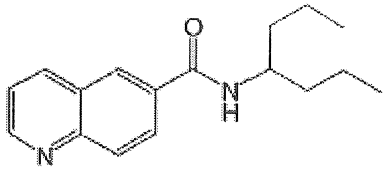


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxylic và 4-heptylamin. MS (M+H, 241).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 7,2 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 101

N-(heptan-4-yl)quinolin-6-carboxamit



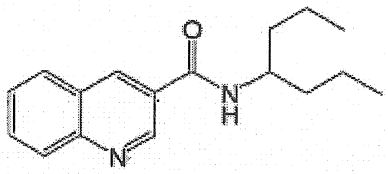
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit quinolin-6-carboxylic và 4-heptylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,42-1,58 (m, 6H), 1,62-1,70(m, 2H), 4,18-

4,20(m, 1H), 5,95 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30(s, 1H), 8,99 (br s, 1H); MS (M+H, 271,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,2 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 102

N-(heptan-4-yl)quinolin-3-carboxamit

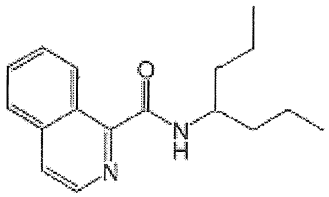


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit quinolin-3-carboxylic và heptylamin: ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,40-1,58 (m, 6H), 1,60-1,67 (m, 2H), 4,20-4,30(m, 1H), 6,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,5, 1H), 7,80(t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90(d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,26 (br s, 1H); MS (M+H, 271,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 15,8μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 103

N-(heptan-4-yl)isoquinolin-1-carboxamit

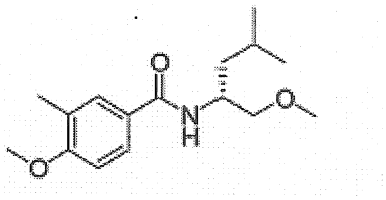


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit isoquinolin-1-carboxylic và heptamin: ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (t, J = 7,05 Hz, 6H), 1,42-1,56 (m, 6H), 1,58-1,66 (m, 2H), 4,20-4,32 (m, 1H), 5,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,2, 1H), 7,60(t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,9, 1H); MS(APCI, M+): 271,2.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 14,2 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 104

4-metoxy-N-(1-metoxymetyl-3-metyl-butyl)-3-metyl-benzamit

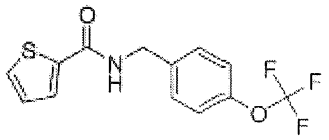


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 71.từ axit 4-metoxy-3-metyl-benzoic và D-leuxinol. Hiệu suất: 86%. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 - 0,97 (t, 6H), 1,42-1,47 (m, 1H), 1,54-1,60(m, 1H), 1,64-1,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,35-4,38 (m, 1H), 6,14-6,16 (d, 1H), 6,82-6,84 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,61-7,63 (dd, 1H). MS (M+H, 280,3).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,24 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 105

N-(4-(triflometoxy)benzyl)thiophen-2-carboxamit

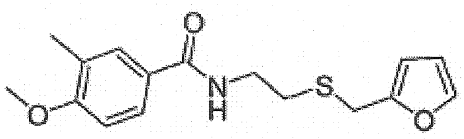


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 từ axit thiophen-2-carboxylic và (4-(triflometoxy)phenyl)metanamin. MS (M+H, 303).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,4 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 106

N-(2-(furan-2-ylmetylthio)etyl)-4-metoxy-3-metylbenzamit

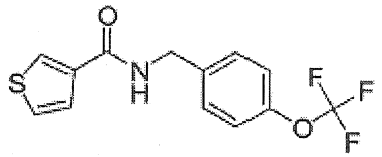


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu được mô tả trong ví dụ 4 từ axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và 2-(furan-2-ylmetylthio)etanamin. Hiệu suất 58%. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) 2,23 (s, 3H), 2,76 (t, 2H, J = 6,37 Hz), 3,59 (q, 2H, J = 12,2 Hz), 3,76 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,22 (dd, 1H, J = 3,49 Hz, J = 2,67 Hz), 6,30 (dd, 1H, J = 3,04 Hz, J = 1,78 Hz), 6,46 (m, 1H, rộng), 6,83 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 7,34(dd, 1H, J = 1,97 Hz, J = 1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 1,72 Hz), 7,61(dd, 1H, J = 8,53 Hz, J = 2,25 Hz). MS (M+H, 306).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 5,6 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 107

Thiophen-3-carboxylic acid 4-triflometoxy-benzylamit

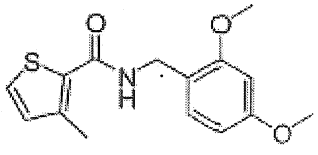


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit thiophen-3-carboxylic và 4-triflorometoxy-benzylamin. MS (M+H, 302,0).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,2µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 3µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50}bằng 8,5.

Ví dụ 108

2,4-dimetoxy-benzylamit của axit 3-metyl-thiophen-2-carboxylic

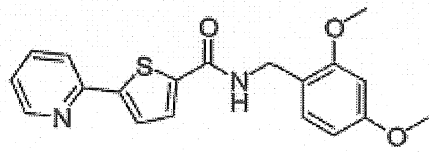


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 3-metyl-thiophen-2-carboxylic và 2,4-dimetoxy-benzylamin. MS (M+H, 292,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 5,6 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 3µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 5,8.

Ví dụ 109

2,4-dimetoxy-benzylamit của axit 5-Pyridin-2-yl-thiophen-2-carboxylic

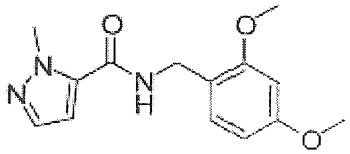


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 5-pyridin-2-yl-thiophen-2-carboxylic và 2,4-dimetoxy-benzylamin. MS (M+H, 355,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,86 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 3µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 8.

Ví dụ 110

2,4-dimetoxy-benzylamit của axit 2-metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic

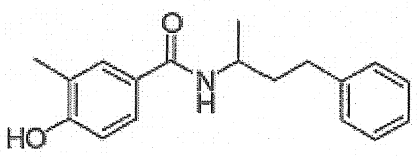


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic và 2,4-dimetoxy-benzylamin. MS (M+H, 276,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 6 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 3µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 7,9.

Ví dụ 111

4-Hydroxy-3-metyl-N-(1-metyl-3-phenyl-propyl)-benzamit

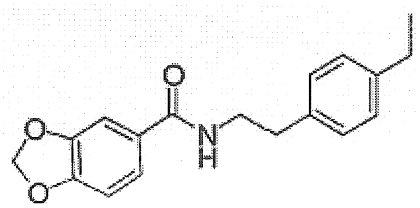


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-hydroxy-3-metyl-benzoic và 1-metyl-3-phenyl-propylamin. MS (M+H, 284,2)

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,7 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 0,3 μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 7.

Ví dụ 112

[2-(4-etyl-phenyl)-etyl]-amit của axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic

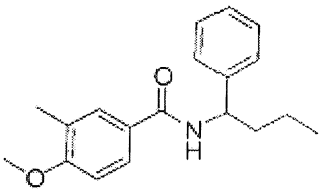


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic và 2-(4-etyl-phenyl)-etylamin. MS (M+H, 298,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,86 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 113

4-metoxy-3-metyl-N-(1-phenyl-butyl)-benzamit

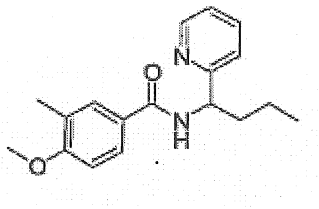


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metyl-benzoic và 1-phenyl-butylamin. MS (M+H, 298,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,5 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 114

4-metoxy-3-metyl-N-(1-pyridin-2-yl-butyl)-benzamit

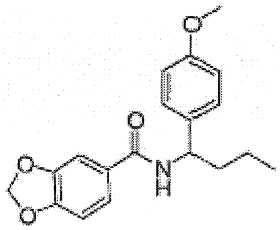


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metyl-benzoic và 1-pyridin-2-yl-butylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,91-0,92 (t, 3H), 1,25-1,3 (m, 2H, 1,85-1,9 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,25-5,3 (m, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,42-7,44 (d, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 8,6 (d, 1H). MS (M+H, 299,1).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,54 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 115

[1-(4-metoxy-phenyl)-butyl]-amit của axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic

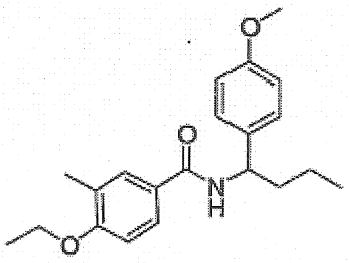


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic và 1-(4-metoxy-phenyl)-butylamin ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,93-0,95 (t, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,80-1,90(m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,08-5,09 (dd, 1H), 6,00(s, 2H), 6,10-6,12 (d, 1H), 6,79-6,80(d, 1H), 6,87(s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 4H). MS (M+H, 328,1).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,12 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 116

4-etoxy-N-[1-(4-metoxy-phenyl)-butyl]-3-metyl-benzamit

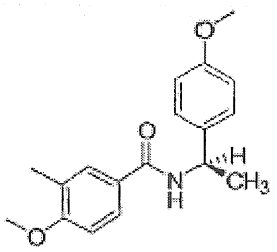


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-etoxy-3-metyl-benzoic và 1-(4-metoxy-phenyl)-butylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,93-0,96 (t, 3H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,41-1,45 (t, 3H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,04-4,08 (q, 2H), 5,10-5,12 (d, 1H), 6,12-6,14 (d, 1H), 6,78-6,80(d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,52-7,53 (d, 1H), 7,57-7,59 (d, 1H). MS (M+H, 342,1).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,9 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 117

4-metoxy-N-[1-(R)-(4-metoxy-phenyl)-etyl]-3-metyl-benzamit

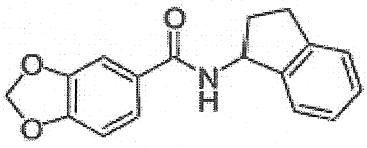


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-3-metyl-benzoic và 1-(R)-(4-metoxy-phenyl)-etylamin. MS (M+H, 300,1).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,8 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 118

indan-1-ylamit của axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic

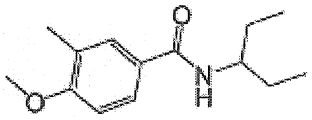


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic và indan-1-ylamin. MS (M+H, 282,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293 bằng 1,2 μM, và khi có mặt với nồng độ 0,3 μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 5,33.

Ví dụ 119

4-metoxy-3-metyl-N-(pentan-3-yl)benzamit

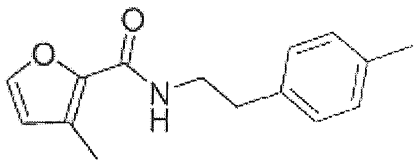


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 từ axit 4-metoxy-3-metylbenzoic và pentan-3-amin. MS (M+H, 236)

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,4 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 120

3-metyl-N-(p-tolyletyl)furan-2-carboxamit

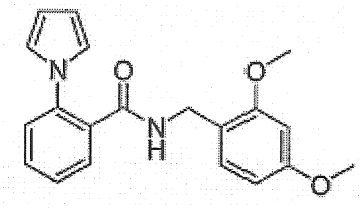


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 4 từ axit 3-metylfuran-2-carboxylic và 2-p-tolyletanamin. MS (M+H, 244).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 6 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 1 μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50}bằng 3,3.

Ví dụ 121

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(1H-pyrol-1-yl)benzamit

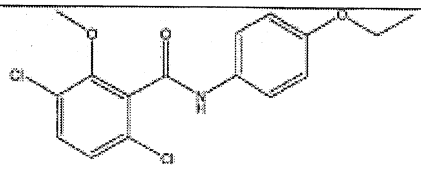


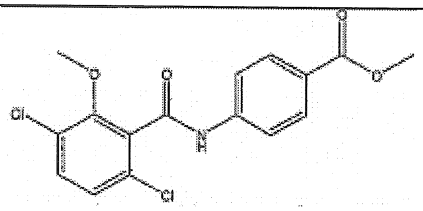
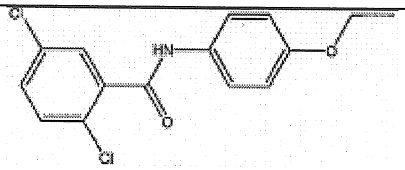
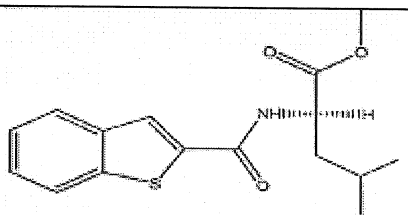
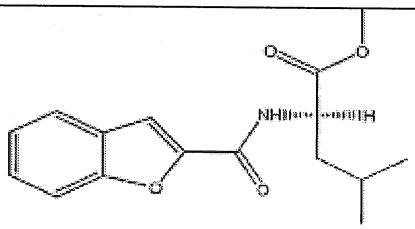
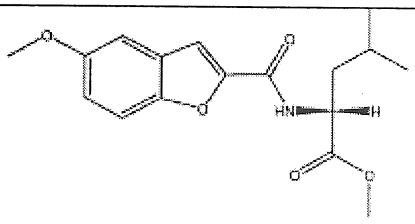
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng 1-(2-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)etanon và 2,4-dimetoxy-benzylamin. MS (M+H, 337,2).

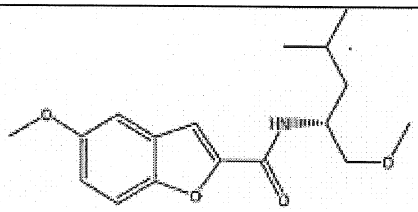
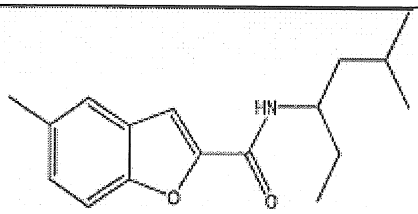
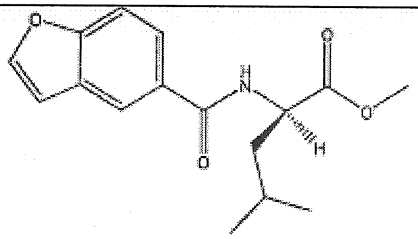
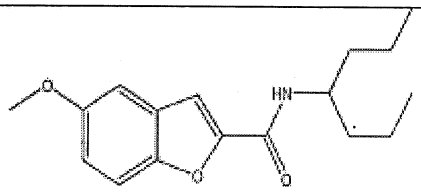
Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,66 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 1μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 11.

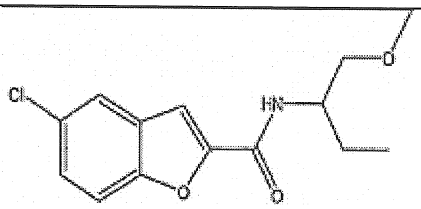
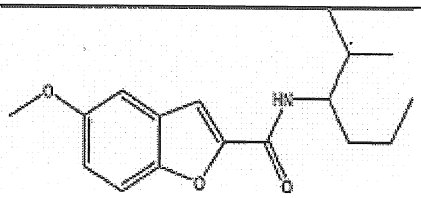
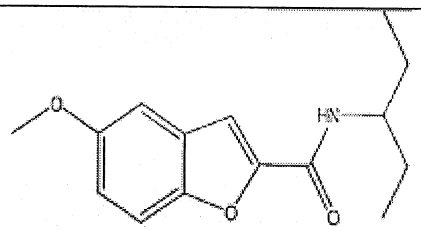
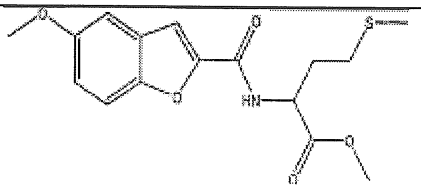
Các hợp chất "amit" khác được tổng hợp và thử nghiệm và được phát hiện là chất hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 biểu hiện ở dòng tế bào HEK293 có hiệu quả tương đối cao. Kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng A dưới đây.

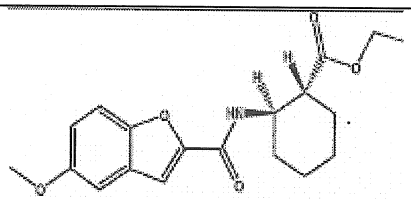
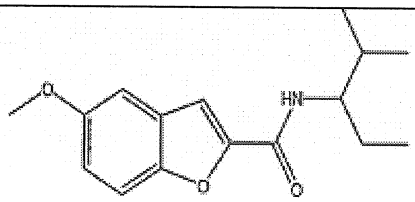
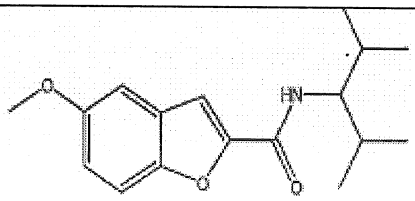
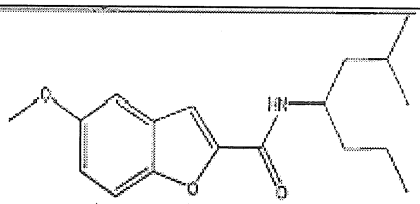
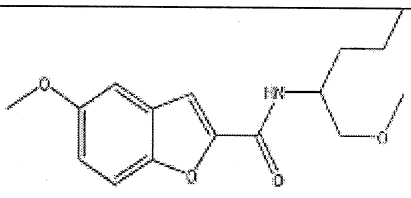
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami

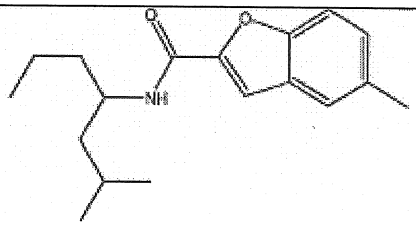
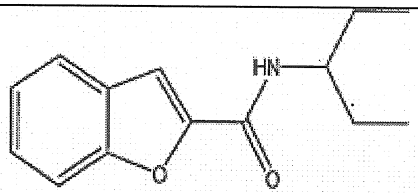
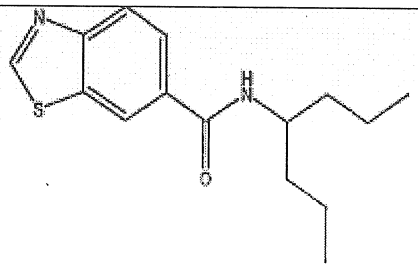
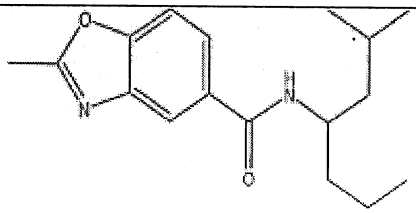
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A1	 3,6-diclo-N-(4-etoxy-phenyl)-2-metoxy-benzamit	0,22	2,74	1

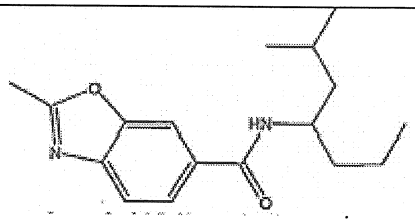
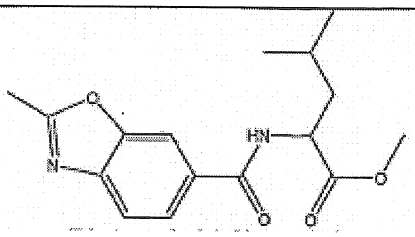
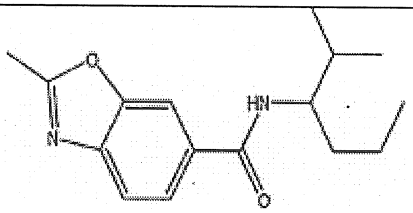
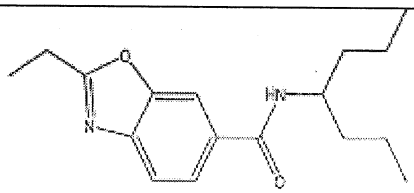
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A2	 este metyl của axit 4-(3,6-diclo-2-metoxy-benzoylamino)-benzoic	0,93	6,98	0,01
A3	 2,5-diclo-N-(4-etoxyphenyl)benzamit	1,08	6,14	0,03
A4	 este metyl của axit 2-[(Benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-amino]-4-metyl-pentanoic	0,4		
A5	 este metyl của axit 2-[(Benzofuran-2-carbonyl)-amino]-4-metyl-pentanoic	0,31		
A6	 este metyl của axit 2-[(5-metoxy-benzofuran-2-carbonyl)-amino]-4-metyl-pentanoic	0,32	2,86	1

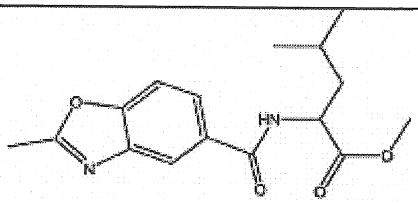
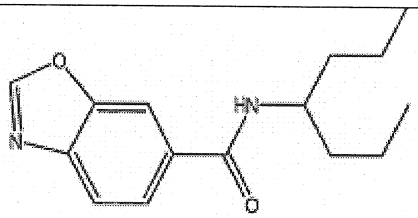
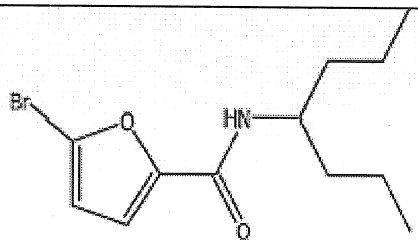
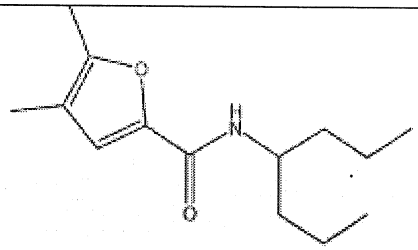
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A7	 (R)-5-metoxy-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)benzofuran-2-carboxamit	0,46		
A8	 5-metyl-N-(5-metylhexan-3-yl) benzofuran-2-carboxamit	0,5		
A9	 este metyl của axit 2-[(Benzofuran-5-carbonyl)-amino]-4-metyl-pentanoic là (R)-metyl 2-(benzofuran-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	0,71		
A10	 N-(heptan-4-yl)-5-metoxybenzofuran-2-carboxamit	0,91	4,51	1

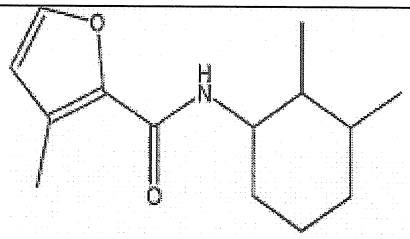
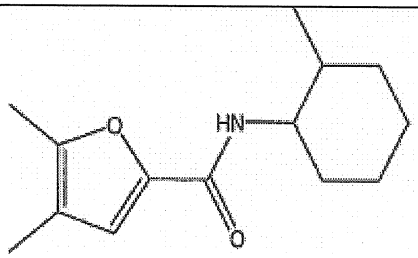
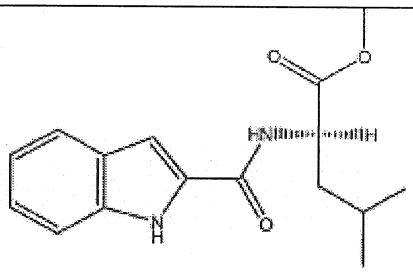
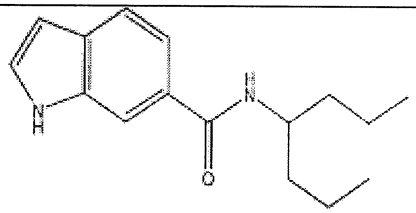
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A11	 5-clo-N-(1-metoxybutan-2-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,05	6,5	0,3
A12	 5-metoxy-N-(2-metylhexan-3-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,13		
A13	 5-metoxy-N-(pentan-3-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,14	4,46	1
A14	 este metyl của axit 2-[(5-metoxy-benzofuran-2-carbonyl)-amino]-4-metylsulfanyl-butyric là metyl 2-(5-metoxybenzofuran-2-carboxamido)-4-(metylthio)butanoat	1,14		

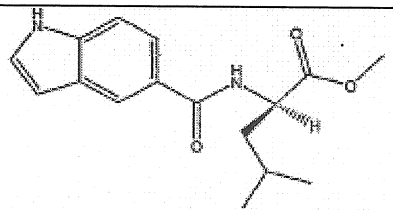
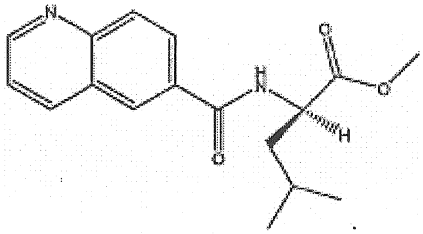
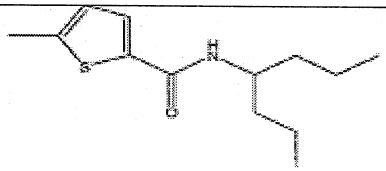
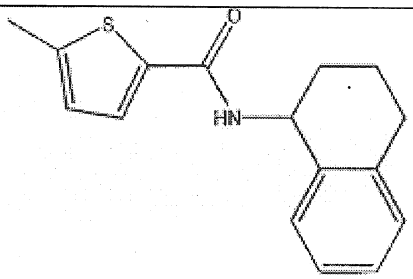
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A15	 (1R,2R)-etyl 2-(5-metoxybenzofuran-2-carboxamido)xyclohexancarboxylat	1,14		
A16	 5-metoxy-N-(2-metylpentan-3-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,18		
A17	 N-(2,4-dimetylpentan-3-yl)-5-metoxybenzofuran-2-carboxamit	1,2		
A18	 5-metoxy-N-(2-metylheptan-4-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,27		
A19	 5-metoxy-N-(1-metoxypentan-2-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,3		

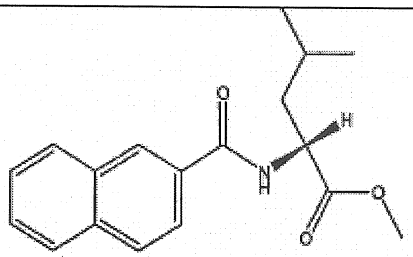
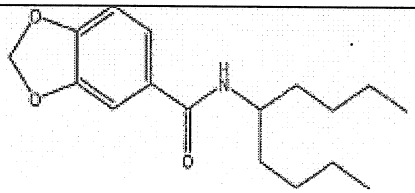
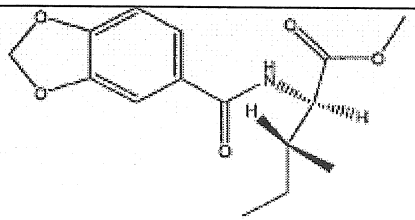
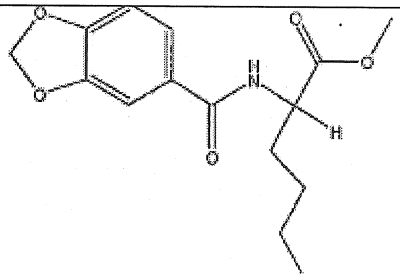
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A20	 5-metyl-N-(2-metylheptan-4-yl) benzofuran-2-carboxamit	1,32		
A21	 N-(pentan-3-yl)benzofuran-2-carboxamit	1,52	3,74	1
A22	 (1-propyl-butyl)-amit của axit benzothiazol-6-carboxylic	1,58		
A23	 2-metyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzo[d]oxazol-5-carboxamit	0,38		

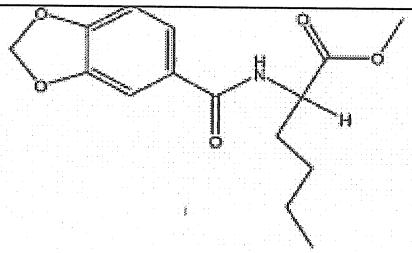
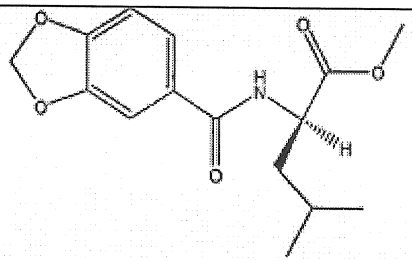
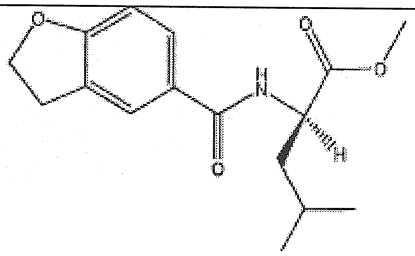
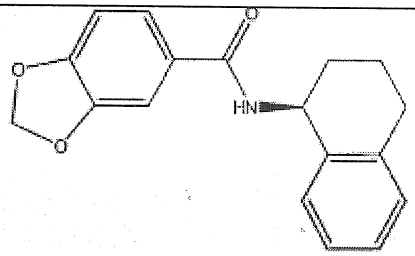
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A24	 2-metyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzo[d]oxazol-6-carboxamit	1,12		
A25	 este metyl của axit (R)-4-metyl-2-[(2-metyl-benzooxazol-6-carbonyl)-amino]-pentanoic	1,48		
A26	 2-metyl-N-(2-metylhexan-3-yl)benzo[d]oxazol-6-carboxamit	1,6		
A27	 2-etyl-N-(heptan-4-yl)benzo[d] oxazol-6-carboxamit	1,61		

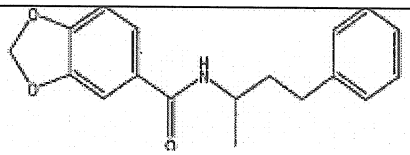
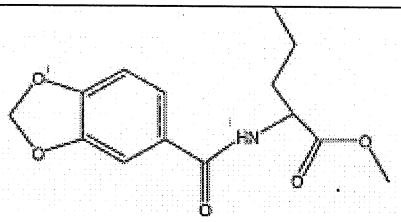
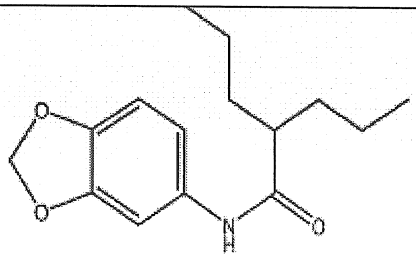
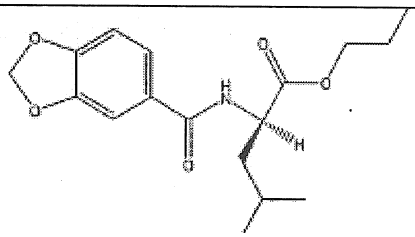
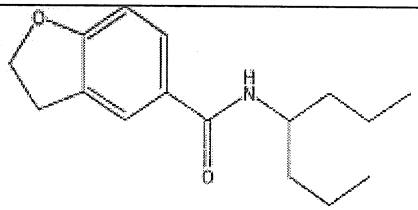
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A28	 este metyl của axit (R)- 4-metyl-2-[(2-metyl-benzooxazol-5-carbonyl)-amino]-pentanoic	1,69		
A29	 N-(heptan-4-yl)benzo[d] oxazol-6-carboxamit	1,91		
A30	 5-bromo-N-(heptan-4-yl)furan-2-carboxamit	0,49	12,6	1
A31	 N-(heptan-4-yl)-4,5-dimetylfuran-2-carboxamit	0,62	10,04	1

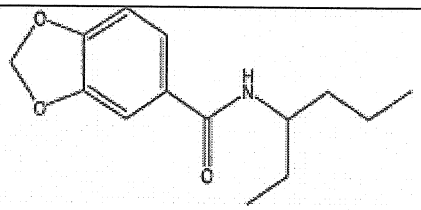
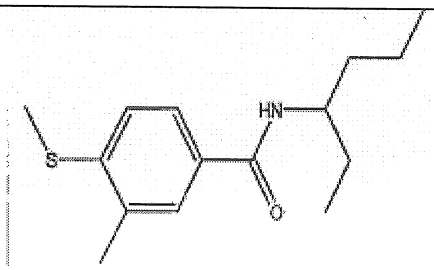
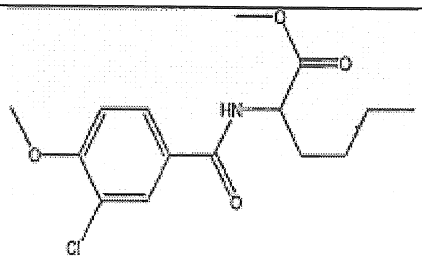
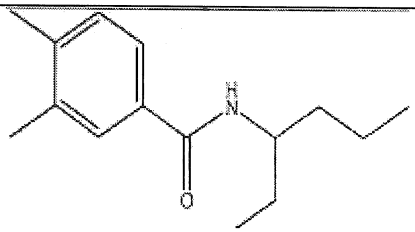
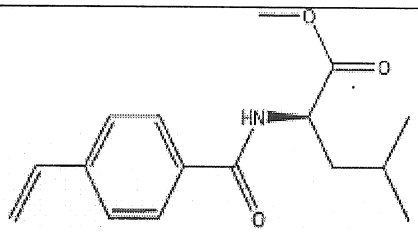
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A32	 N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-3-metylfuran-2-carboxamit	1,15		
A33	 4,5-dimetyl-N-(2-metylxyclohexyl) furan-2-carboxamit	1,33		
A34	 (R)-metyl 2-(1H-indol-2-carboxamido)-4-metylpentanoat	0,53		
A35	 N-(heptan-4-yl)-1H-indol-6-carboxamit	0,82	8,81	1

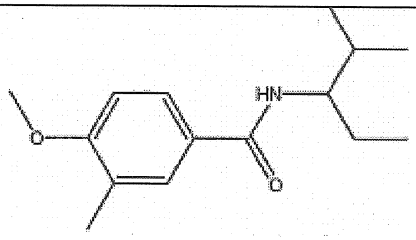
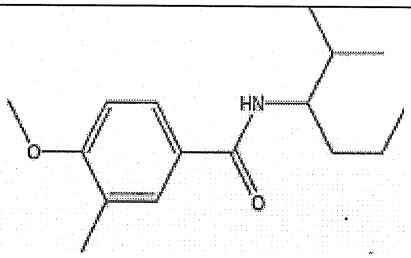
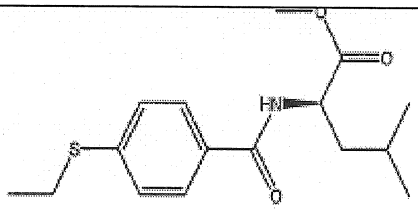
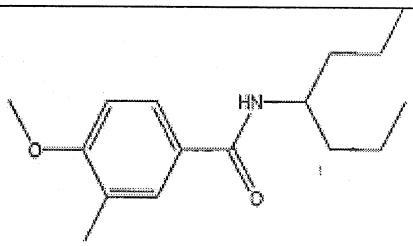
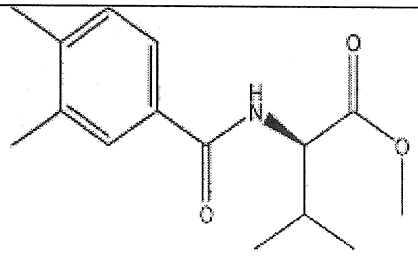
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A36	 (R)-metyl 2-(1H-indol-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	1,01		
A37	 (R)-metyl 4-metyl-2-(quinolin-6-carboxamido)pentanoat	1,5		
A38	 (1-propyl-butyl)-amit của axit 5-metyl-thiophen-2-carboxylic	1,22	6,54	1
A39	 (1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-amit của axit 5-metyl-thiophen-2-carboxylic	1,31	2,3	1

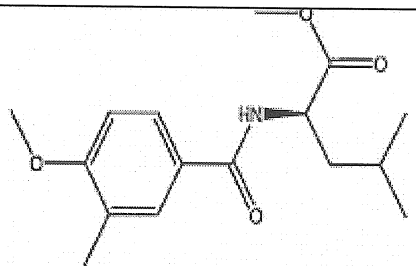
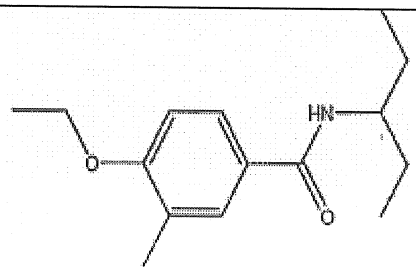
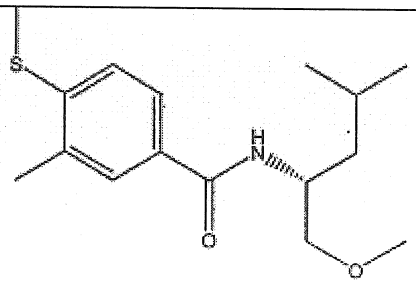
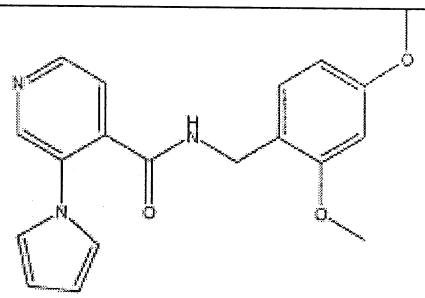
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A40	 (R)-metyl 2-(2-naphtamido)-4-metylpentanoat	0,37		
A41	 N-(nonan-5-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit	0,7	2,14	3
A42	 (2R,3R)-metyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-3-metylpentanoat	0,35		
A43	 este metyl của axit 2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl)-amino]-hexanoic	0,49		

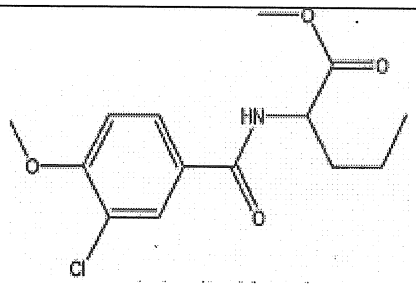
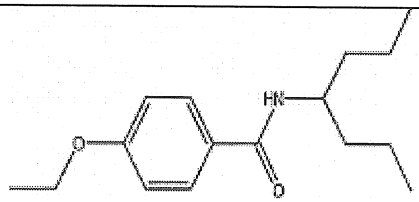
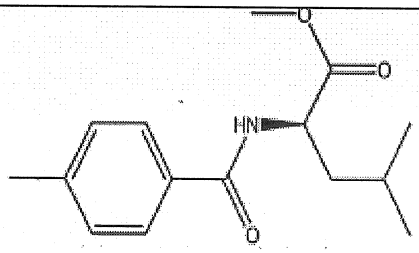
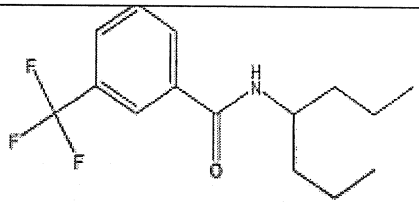
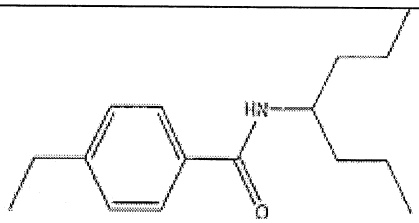
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A44	 este metyl của axit (R)-2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl)-amino]-hexanoic	0,61		
A45	 (R)-etyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	0,88		
A46	 (R)-metyl 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	1,32		
A47	 (S)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit	1,33	6,42	0,1

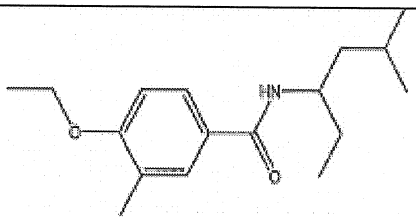
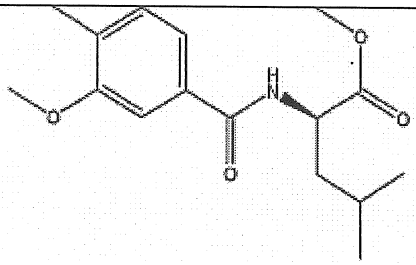
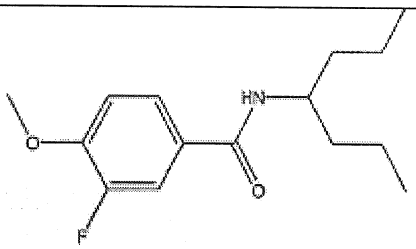
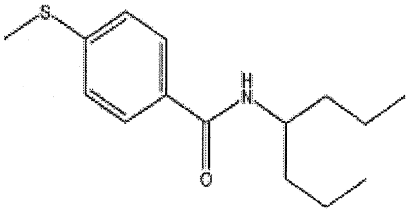
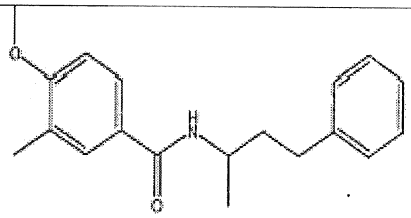
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A48	 N-(4-phenylbutan-2-yl)benzo[d] [1,3]dioxol-5-carboxamit	1,51	9,27	1
A49	 este metyl của axit 2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl)-amino]-pentanoic	1,54	9,53	1
A50	 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-propylpentanamit	1,57		
A51	 (R)-propyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	1,58		
A52	 N-(heptan-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit	1,65		

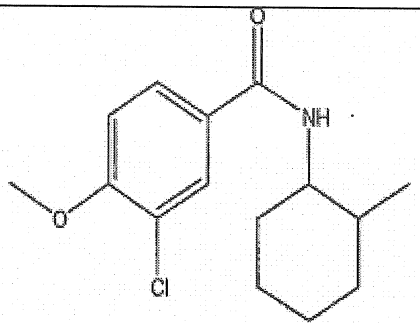
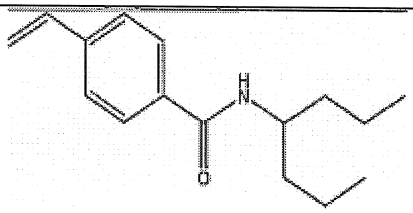
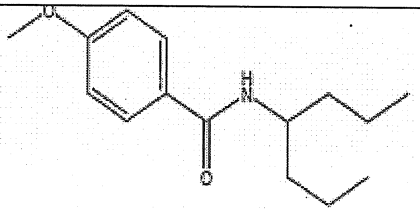
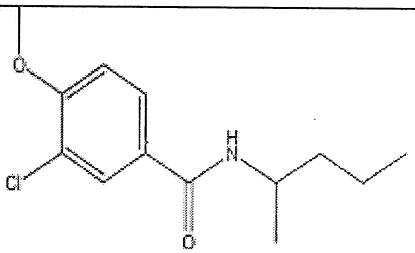
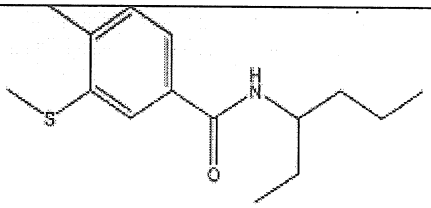
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất .	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A53	 N-(hexan-3-yl)benzo[d][1,3] dioxol-5-carboxamit	1,83		
A54 .	 N-(hexan-3-yl)-3-metyl-4-(metylthio)benzamit	0,12		
A55	 metyl 2-(3-clo-4-metoxybenzamido)-hexanoat	0,12		
A56	 N-(hexan-3-yl)-3,4-imetylbenzamit	0,14		
A57	 (R)-metyl 4-metyl-2-(4-vinylbenzamido)pentanoat	0,18		

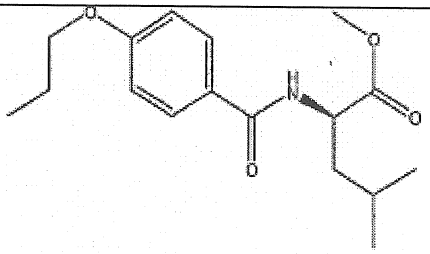
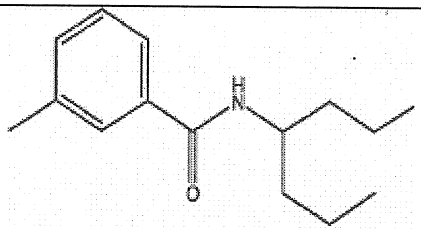
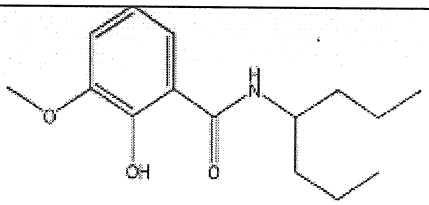
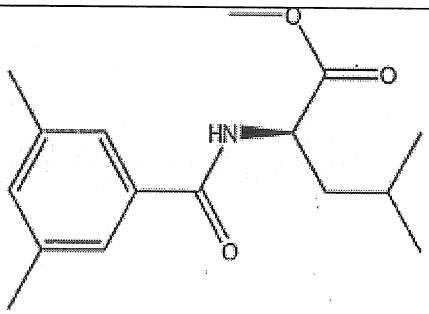
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A58	 4-metoxy-3-metyl-N-(2-metylpentan-3-yl)benzamit	0,2		
A59	 4-metoxy-3-metyl-N-(2-metylhexan-3-yl)benzamit	0,2		
A60	 (R)-metyl 2-(4-(etylthio)benzamido)-4-metylpentanoat	0,2		
A61	 N-(heptan-4-yl)-4-metoxy-3-metylbenzamit	0,22		
A62	 (R)-metyl 2-(3,4-dimetylbenzamido)-3-metylbutanoat	0,25		

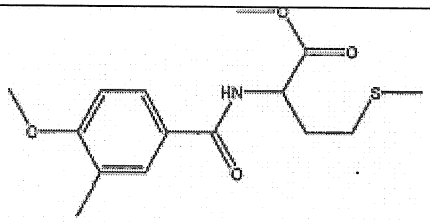
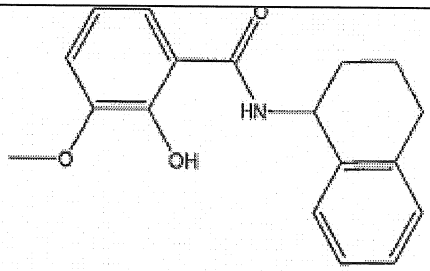
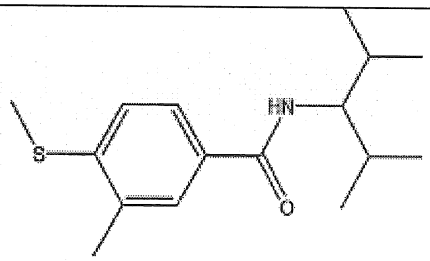
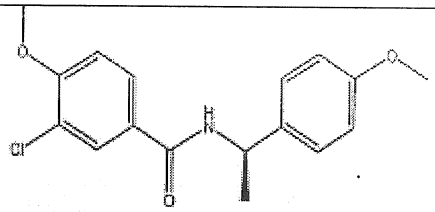
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A63	 (R)-metyl 2-(4-metoxy-3-metylbenzamido)-4-metylpentanoat	0,25		
A64	 4-etoxy-3-metyl-N-(pentan-3-yl)benzamit	0,26		
A65	 (R)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)-3-metyl-4-(metylthio)benzamit	0,29		
A66	 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(1H-pyrol-1-yl)isonicotinamit	0,29		

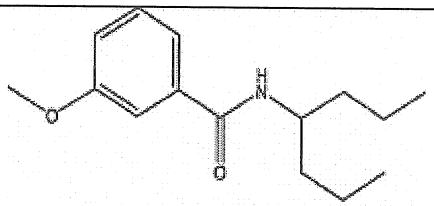
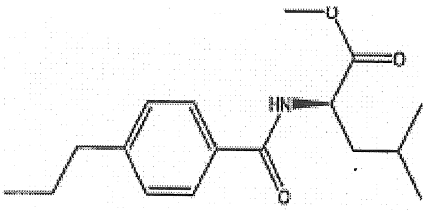
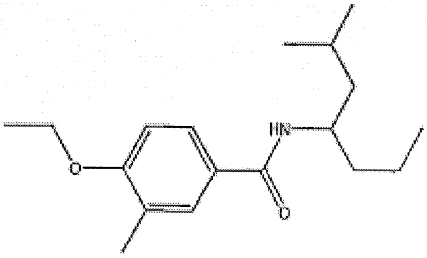
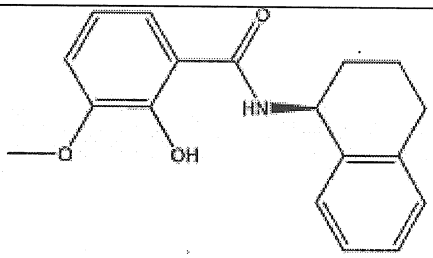
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A67	 metyl 2-(3-clo-4-metoxybenzamido)pentanoat	0,29	10,75	1
A68	 4-etoxy-N-(heptan-4-yl)benzamit	0,32	2,62	0,3
A69	 (R)-metyl 4-metyl-2-(4-metylbenzamido)pentanoat	0,32		
A70	 N-(heptan-4-yl)-3-(triflometyl)benzamit	0,33		
A71	 4-etyl-N-(heptan-4-yl)benzamit	0,34		

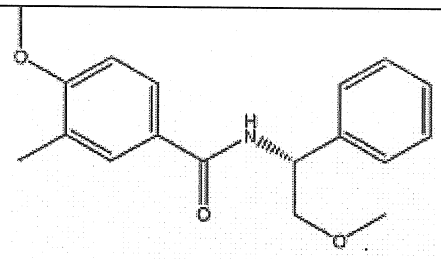
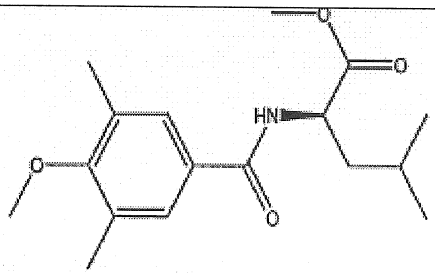
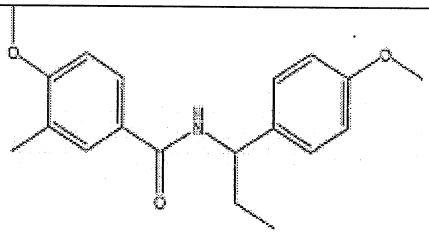
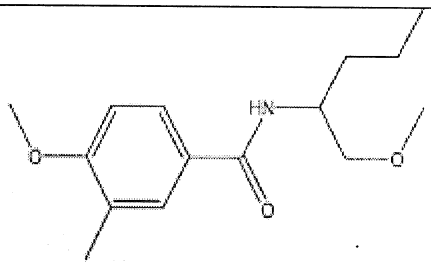
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A72	 4-etoxy-3-metyl-N-(5-metylhexan-3-yl)benzamit	0,34		
A73	 (R)-metyl 2-(3-metoxy-4-metylbenzamido)-4-metylpentanoat	0,34		
A74	 3-flo-N-(heptan-4-yl)-4-metoxybenzamit	0,35	4,98	0,3
A75	 N-(heptan-4-yl)-4-(metylthio)benzamit	0,39		
A76	 4-metoxy-3-metyl-N-(4-phenylbutan-2-yl)benzamit	0,4		

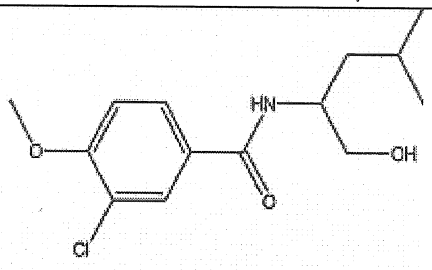
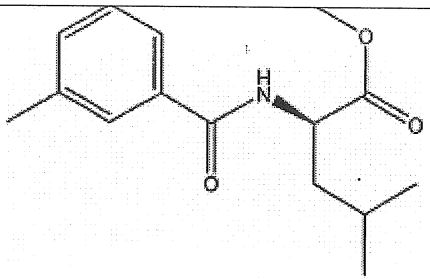
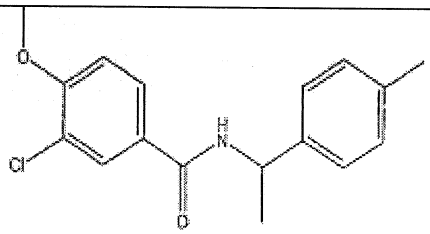
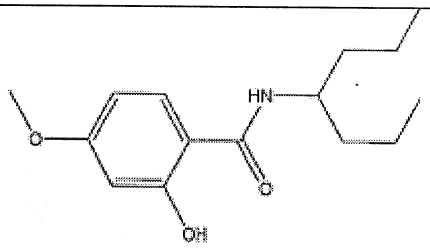
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A77	 3-clo-4-metoxy-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,44		
A78	 N-(heptan-4-yl)-4-vinylbenzamit	0,46	10,22	0,3
A79	 N-(heptan-4-yl)-4-metoxybenzamit	0,46		
A80	 3-clo-4-metoxy-N-(pentan-2-yl)benzamit	0,47	5,12	0,1
A81	 N-(hexan-3-yl)-4-metyl-3-(metylthio)benzamit	0,5		

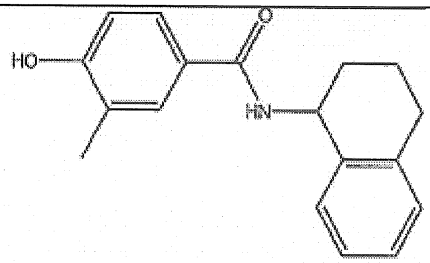
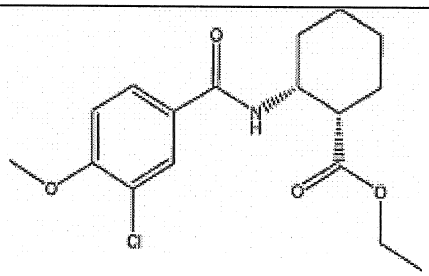
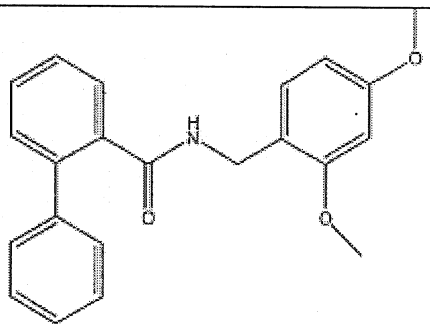
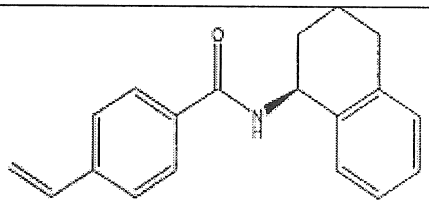
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A82	 (R)-metyl 4-metyl-2-(4-propoxybenzamido)pentanoat	0,51		
A83	 N-(heptan-4-yl)-3-metylbenzamit	0,52		
A84	 N-(heptan-4-yl)-2-hydroxy-3-metoxybenzamit	0,53		
A85	 (R)-metyl 2-(3,5-dimetylbenzamido)-4-metylpentanoat	0,53		

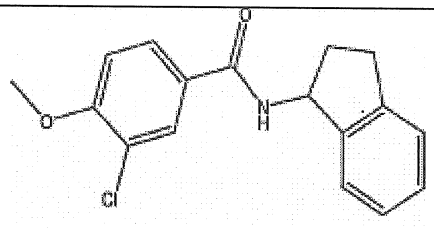
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A86	 metyl 2-(4-metoxy-3-metyl-benzamido)-4-(metylthio)butanoat	0,53		
A87	 2-hydroxy-3-metoxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	0,54	3,8	1
A88	 N-(2,4-dimetylpentan-3-yl)-3-metyl-4-(metylthio)benzamit	0,55		
A89	 (R)-3-clo-4-metoxy-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)benzamit	0,6	2,85	1

Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A90	 N-(heptan-4-yl)-3-metoxybenzamit	0,61		
A91	 (R)-metyl 4-metyl-2-(4-propylbenzamido)pentanoat	0,62		
A92	 4-etoxy-3-metyl-N-(2-metylheptan-4-yl)benzamit	0,65		
A93	 (S)-2-hydroxy-3-metoxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	0,7	5,7	1

Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A94	 (R)-4-metoxy-N-(2-metoxy-1-phenyletyl)-3-metylbenzamit	0,72		
A95	 (R)-metyl 2-(4-metoxy-3,5-dimetylbenzamido)-4-metylpentanoat	0,74		
A96	 4-metoxy-N-(1-(4-metoxyphenyl)-propyl)-3-metylbenzamit	0,76		
A97	 4-metoxy-N-(1-metoxypentan-2-yl)-3-metylbenzamit	0,85		

Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A98	 3-clo-N-(1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-4-metoxybenzamit	0,88		
A99	 (R)-metyl 4-metyl-2-(3-metylbenzamido)pentanoat	0,89		
A100	 3-clo-4-metoxy-N-(1-p-tolyletyl)benzamit	1,1		
A101	 N-(heptan-4-yl)-2-hydroxy-4-metoxybenzamit	1,16	7,62	1

Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A102	 4-hydroxy-3-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,32	9,49	1
A103	 (1S,2R)-etyl 2-(3-clo-4-metoxy-benzamido)xyclohexancarboxylat	1,36		
A104	 2,4-dimetoxy-benzylamit của axit biphenyl-2-carboxylic	1,37		
A105	 (S)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-4-vinylbenzamit	1,38	2,79	1

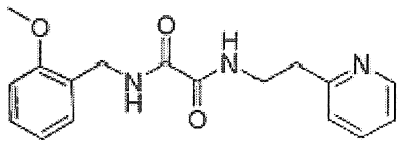
Bảng A – Hợp chất amit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Số thứ tự hợp chất	Hợp chất	Umami EC_{50} (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	@ (uM)
A106	 3-clo-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-metoxybenzamit	1,39	4,01	0,3

Nhiều hợp chất amit có công thức (I) thuộc phân nhóm hợp chất "oxalamit" được mô tả ở đây cũng được tổng hợp và thử nghiệm về hiệu quả làm chất hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 122

Quy trình chung A để điều chế oxalamit

Điều chế N-(2-metoxy-benzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit:



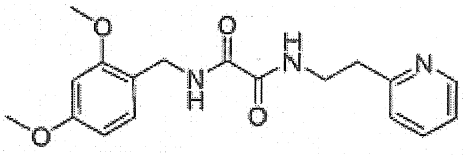
2-metoxybenzyl amin (5mmol) được trộn với trietylamin (2 đương lượng) trong dioxan khan. Etyl oxalyl clorua (1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5-2 giờ. Sau đó, 2-(2-pyridinyl)etyl amin (1 đương lượng) được thêm vào và huyền phù này được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Dung dịch này được cô và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: hiệu suất 70%, nhiệt độ nóng chảy 118-119°C; m/e = 314 [M+1]; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3,02 (t, 2H), 3,76 (dt, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,80-6,90(m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-

7,30(m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,34 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 0,3µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 18,85.

Ví dụ 123

N-(2,4-dimetoxy-benzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit

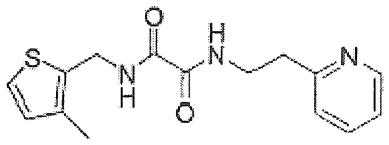


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzyl amin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 72%, nhiệt độ nóng chảy 123-124^{0}C; m/e = 344 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,02 (t, 2H); 3,73 (dd, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,38 (d, 2H) 6,40(dd, 1H); 6,44 (d, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,59 (m, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,11 (t, 1H); 8,56 (d, 1H); ^{13}C NMR: δ 36,9, 38,9, 39,4, 55,6, 55,6, 98,8, 104,1, 117,8, 121,9, 123,5, 130,7, 136,8, 149,6, 158,8, 158,8, 159,6, 160,1, 161,0.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,09 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 0,3 µM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 6,51.

Ví dụ 124

N-(3-metyl-thiophen-2-ylmetyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng (3-metyl-thiophen-2-yl)-metylamin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 40%; nhiệt độ nóng chảy 122-124^{0}C; m/e = 304

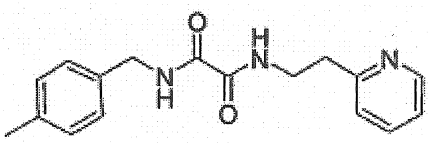
[M+1]; ^{1}H NMR (*DMSO-d_6*): δ 2,19 (s, 3H), 2,92-2,95 (t, 2H), 3,48-3,52 (dd, 2H), 4,37-4,38 (d, 2H), 6,79-6,80(d, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,67-7,71 (dt, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,87-8,89 (t, 1H), 9,25-9,28 (t, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,37 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 125

Quy trình chung B để điều chế oxalamit

N-(4-metyl-benzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit

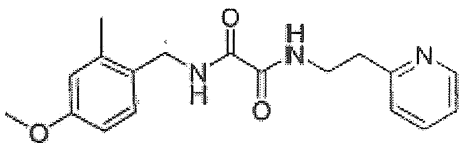


4-metylbenzyl amin (1mmol) được cho phản ứng với etyl oxalyl clorua (1 đương lượng) với sự có mặt của trietyl amin (2 đương lượng) trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 - 1 giờ. Sau đó, 2-(2-pyridinyl)etyl amin (1 đương lượng) được thêm vào và huyền phù này được gia nhiệt ở 160^{0}C trong lò vi sóng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được sắc ký lỏng cao áp điều chế để thu được oxalamit tinh khiết nêu ở đề mục này: hiệu suất 60%; nhiệt độ nóng chảy 152-154^{0}C; m/e = 298 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,33 (s, 3H), 3,10(t, 2H), 3,75 (dt, 2H), 4,43 (d, 2H), 7,10-7015 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,12 (b, 1H), 8,60 (d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,41 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 126

N-(2-metyl-4-metoxybenzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit



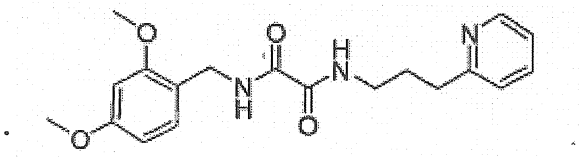
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2-metyl-4-metoxybenzyl amin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 51%; nhiệt độ nóng chảy 133-134^{0}C; m/e = 328 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,29 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 3,74-3,77 (m, 2H); 3,78 (s,

3H); 4,40(d, 2H); 6,69-6,73 (m, 2H); 7,13-7,18 (m, 3H); 7,51 (t, 1H); 7,60-7,63 (m, 1H); 8,17 (t, 1H); 8,58 (d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,11µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 127

N-(2,4-dimetoxy-benzyl)-N'-(3-pyridin-2-yl-propyl)-oxalamit

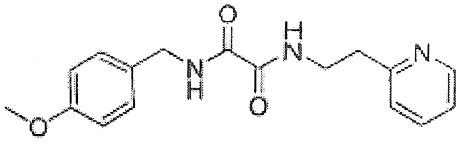


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzyl amin, etyl oxalyl clorua và 3-(2-pyridinyl)propyl amin. Hiệu suất 60%; m/e = 358 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,99-2,04 (m, 2H); 2,84 (t, 2H); 3,36 (dd, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,82 (s, 3H) 4,60(d, 2H); 6,41-6,45 (m, 2H); 7,10-7,17 (m, 3H); 7,57-7,60(m, 1H); 7,81 (t, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,54 (d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,84 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 128

N-(4-metoxybenzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit

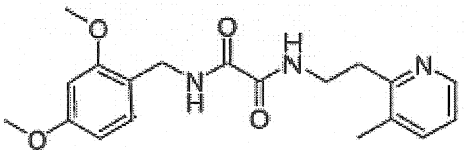


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 4-metoxybenzyl amin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 50%; nhiệt độ nóng chảy 156-158^{0}C; ^{1}H NMR: 3,05 (t, 3H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,40(d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,16-7,22 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 3H), 8,15 (b, 1H), 8,62 (d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,75 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 129

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(3-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzyl amin, etyl oxalyl clorua và 2-(3-metylpyridin-2-yl)etyl amin (ví dụ 129a). Hiệu suất 10%; m/e = 358 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,28 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,10(t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,81 (bs, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,40(d, 1H).

a. 2-(3-metylpyridin-2-yl)etyl amin: dung dịch chứa 2-(3-metylpyridin-2-yl)axetonitril (ví dụ 129b) (95mg, 0,72mmol) trong THF (0,5ml) được thêm nhỏ giọt dung dịch BH_3·THF 1M (2,2ml, 2,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 130^{0}C trong 7 phút. Sau đó, dung dịch HCl 6N trong nước (1ml) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120^{0}C trong 4 phút. Hỗn hợp này được rửa bằng Et_2O (3x3ml), sau đó được làm lạnh tới 0^{0}C và dung dịch NaOH 10N trong nước (0,8ml) được thêm vào. Dung dịch trong nước này được làm bão hòa K_2CO_3. Sản phẩm thu được được chiết bằng $CHCl_3$ (6x5ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (K_2CO_3/Na_2SO_4 theo tỷ lệ 1:1), lọc, cô trong chân không để thu được chất dạng dầu (85mg, 86%), dầu này được trực tiếp sử dụng trong Ví dụ 8, m/e = 137 [M+1].

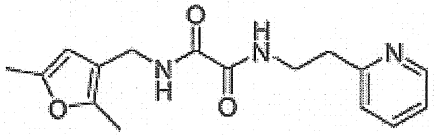
b. 2-(3-metylpyridin-2-yl)axetonitril: dung dịch chứa n-BuLi (2,5N trong hexan, 7,92ml, 19,8mmol) ở -78^{0}C dưới môi trường N_2 được thêm THF khô (75ml), ngay sau đó thêm dung dịch chứa MeCN khan (1,15ml, 21,78mmol) trong THF khan (30ml) trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy liên tục ở -78^{0}C trong 1 giờ. Sau đó, 2-bromo-3-metylpyridin (516mg, 3mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy at -78^{0}C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và tôi bằng nước. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong chân không, hòa tan trong CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được rửa bằng muối, làm khô

(bằng $MgSO_4$), cô, tinh chế bằng cách sắc ký cột (20% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm với hiệu suất định lượng: m/e = 133 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,64μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 130

N-(2,5-Dimetyl-furan-3-ylmetyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit

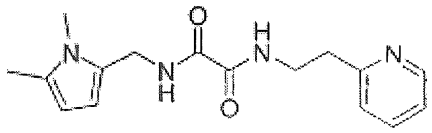


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2,5-dimetyl-furan-3-ylmetylamin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 51%; nhiệt độ nóng chảy 112-115^{0}C; m/e = 302 [M+1]; ^{1}H NMR (*DMSO-d_6*): δ 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,91-2,94 (t, 2H), 3,47-3,51 (dd, 2H), 3,98-3,99 (d, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,68-7,71 (dt, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,81-8,84 (t, 1H), 8,97-9,00 (t, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,01μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 131

N-(1,5-Dimetyl-1H-pyrol-2-ylmetyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit

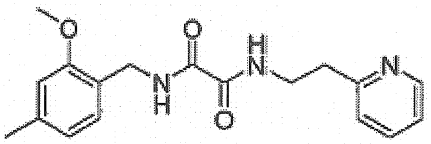


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-ylmetyl amin, etyl oxalyl clorua và 2-(2-pyridinyl)etyl amin. Hiệu suất 25%; nhiệt độ nóng chảy 147-149^{0}C; m/e = 301 [M+1]; ^{1}H NMR (*DMSO-d_6*): δ 2,11 (s, 3H), 2,92-2,95 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,48-3,52 (q, 2H), 4,24-4,25 (d, 2H), 5,64-5,65 (d, 1H), 5,79-5,65 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,68-7,71 (dt, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,82-8,86 (m, 2H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,3 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 132

N-(2-metoxy-4-metylbenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (2-metoxy-4-metylphenyl)metanamin (ví dụ 132a), etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin, hiệu suất 20%. nhiệt độ nóng chảy: 128-131^{0}C; m/e = 328 [M+1]; ^{1}H NMR($CDCl_3$): 2,33 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 3,73 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,42(d, 2H); 6,70(m, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,60(m, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,56 (d, 1H).

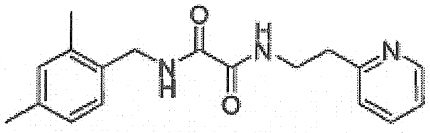
a. (2-metoxy-4-metylphenyl)metanamin: dung dịch chứa 2-metoxy-4-metylbenzamit (ví dụ 132b) (200mg, 1,21mmol) trong THF (0,5ml) được thêm từ từ dung dịch BH_3•THF 1M (2,4ml, 2,42mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 130^{0}C trong 7 phút. Sau đó, dung dịch HCl 6N trong nước (1ml) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120^{0}C trong 4 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng Et_2O (3x3ml), sau đó làm lạnh tới 0^{0}C và dung dịch NaOH 10N trong nước (0,8ml) được thêm vào. Dung dịch nước này được làm bão hòa K_2CO_3. Sản phẩm được chiết bằng $CHCl_3$ (6 lần x 5ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (K_2CO_3/Na_2SO_4 theo tỷ lệ 1:1), lọc, cô trong chân không để thu được 180mg (2-metoxy-4- metylphenyl)metanamin, chất này được sử dụng trực tiếp trong Ví dụ 11.

b. Axit 2-metoxy-4-metylbenzamit: axit 2-metoxy-4-metylbenzoic (500mg, 3,01mmol) được trộn với 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (577mg, 3,01mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (407mg, 3,01mmol) trong 25ml diclorometan ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 phút. Dung dịch amoniac 2M trong metanol (4,5ml, 9,03mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 giờ, sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng diclorometan, rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 440mg 2-metoxy-4-metylbenzamit, hiệu suất 88%.

Hợp chất thu được có EC_{50} trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293 bằng 0,04μM.

Ví dụ 133

N-(2,4-dimetylbenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



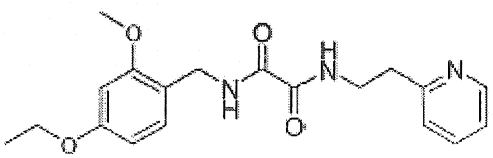
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (2,4-dimetylphenyl)metanamin (ví dụ 133a), etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin, hiệu suất 60%; nhiệt độ nóng chảy 148-149°C; m/e= 312 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H); 2,30(s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,76 (dd, 2H); 4,43 (d, 2H); 6,99 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (m, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,58 (d, 1H).

a. (2,4-Dimetylphenyl)metanamin: dung dịch lithi nhôm hydrua 1M trong THF (15,2ml, 15,2mmol) được cho vào bình thót cổ đã được sấy khô trước dưới môi trường argon ở 0°C; dung dịch chứa 2,4-dimetylbenzonitril (1,0g, 7,6mmol) trong 15ml ete khan được thêm nhỏ giọt cẩn thận vào. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C, natri sulfat khan được thêm vào, và 1ml nước thêm nhỏ giọt cẩn thận vào. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, chất không tan được lọc, nước lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 1,03g (2,4-dimetylphenyl)metanamin tinh khiết với hiệu suất định lượng được mà không cần tinh chế.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,07μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 134

N-(4-etoxy-2-metoxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (4-etoxy-2-metoxyphenyl)metanamin (ví dụ 134a), etyl oxalyl

clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 10%; nhiệt độ nóng chảy 117-118°C; m/e = 358 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1,40(t, 3H); 3,03 (t, 2H); 3,74 (dd, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,01 (dd, 2H); 4,39 (d, 2H); 6,39 (d, 1H); 6,44 (s, 1H); 7,15 (m, 3H), 7,61 (m, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,10(s, 1H); 8,56 (d, 1H).

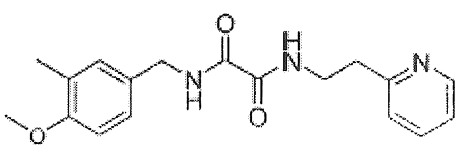
a. (4-etoxy-2-metoxyphenyl)metanamin: dung dịch chứa 4-etoxy-2-metoxybenzaldehyt (ví dụ 134b) (880mg, 4,88mmol) trong 50ml metanol khan được thêm amoni axetat (7,5g, 97,60mmol) và natri xyanobohydrua (613mg, 9,76mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 4 giờ, sau đó, được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, phần cặn được pha loãng bằng nước và bazơ hóa bằng NaOH 15 % trong nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được làm bay hơi, phần cặn được sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 9:1) để thu được 150mg sản phẩm; hiệu suất 17% (Phương pháp này không phải là tối ưu).

b. 4-etoxy-2-metoxybenzaldehyt: dung dịch chứa 4-hydroxy-2-metoxybenzaldehyt (1,0g, 6,57mmol) trong 10ml axeton được thêm kali carbonat (0,91g, 6,57mmol) và iodoetan (1,6ml, 19,71mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Axeton được loại ra bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay; phần cặn được pha loãng bằng nước và etyl axetat; chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được sản phẩm dạng thô, sản phẩm này được sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan = 1:4) để thu được 943mg sản phẩm; hiệu suất 80%.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,1μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 135

N-(4-metoxy-3-metylbenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (4-metoxy-3-metylphenyl)-metanamin (ví dụ 135a), etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin, hiệu suất 12%; nhiệt độ nóng chảy 145-147°C; m/e= 328 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2,19 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 3,76 (dd, 2H); 3,81

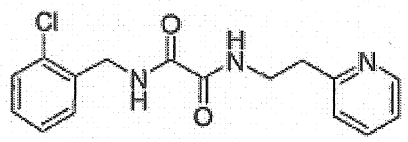
(s, 3H); 4,37 (d, 2H); 6,76 (d, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,16 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,58 (d, 1H).

a.4-metoxy-3-metylphenyl)metanamin: Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 134a bằng cách sử dụng 4-metoxy-3-metylbenzaldehyt, amoni axetat, và natri xyanobohydrua trong MeOH; hiệu suất 22% (110mg).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,04μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 136

N-(2-clobenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit:

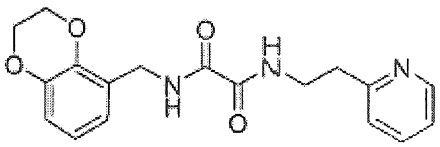


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (2-clophenyl)metanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 45%; *m/e* = 318 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,01μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 137

N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)metyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl) oxalamit

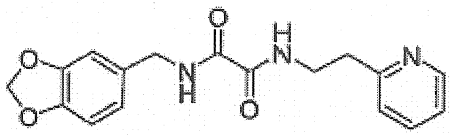


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng (2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-5-yl)metanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 50%; *m/e* = 342 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,3μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 138

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

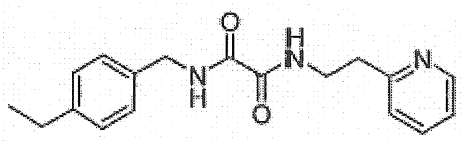


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 35%; *m/e* = 328 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,5μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 139

N-(4-Etylbenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

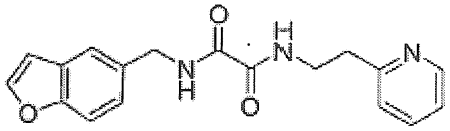


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 4-etylbenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 38%; *m/e* = 312 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,79μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 140

N-(Benzofuran-5-ylmetyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

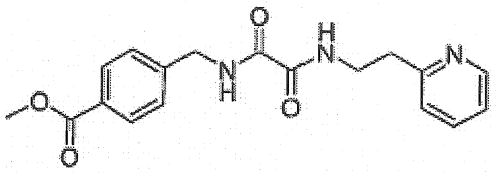


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng benzofuran-5-ylmetylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 64%; *m/e* = 324 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,78μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 141

N-((4-metoxycarbonylphenyl)metyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

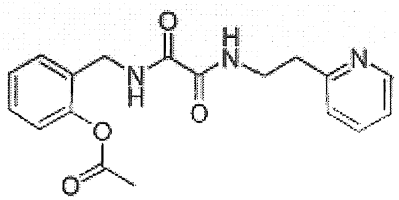


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 4-metoxycarbonylphenyl metylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 52%; *m/e* = 342 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,63μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 142

N-((2-Carbamoylphenyl)metyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

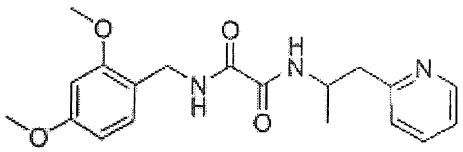


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2-carbamoylphenyl metylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(2-pyridinyl)etyl amin; hiệu suất 48%; *m/e* = 342 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 8,5μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 143

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(1-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 1-(pyridin-2-yl)propan-2-yl amin (ví dụ 143a); hiệu suất 34%; *m/e* = 357 [M+1].

a. 1-(Pyridin-2-yl)propan-2-yl amin: Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 129a bằng cách sử dụng 2-(pyridin-2-

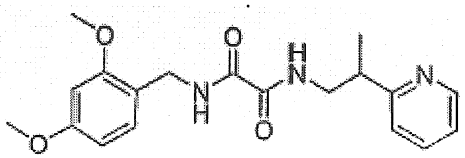
yl)propannitril (ví dụ 143b); sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong ví dụ 143; hiệu suất 53%; *m/e* = 137 [M+1].

b. 2-(pyridin-2-yl)propannitril: 5mmol 2-(pyridin-2-yl)axetonitril được hòa tan trong 8ml THF khan và được đặt vào bể đá. Kali t-butoxit (1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Metyl iođua (1 đương lượng) được hòa tan trong 5ml THF khan và thêm từ từ trong 30phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp thô thu được được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp etyl axetat được làm bay hơi và sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế (30% etyl axetat/hexan); hiệu suất 71%; *m/e* = 133 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,4μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 144

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)propyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)propylamin (ví dụ 144a); hiệu suất 35%; *m/e* = 357 [M+1].

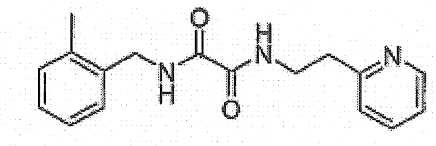
a. 2-(pyridin-2-yl)propylamin: 10mmol 2-metylpyridin được hòa tan trong THF khan và giữ trong môi trường trơ ở 0^0C. Butyl lithi (1,2 đương lượng) được thêm nhỏ giọt vào và khuấy trong 15 phút nữa ở 0^0C trong khi để cho nhiệt độ tăng trở lại nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại tới 0^0C và axetonitril (2 đương lượng) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng tới 0^0C, 30ml metanol được thêm vào. Natri bohydrua (3 đương lượng) được thêm từ từ vào theo từng phần ở 0^0C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ nữa trong khi để nhiệt độ tăng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết kỹ bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng natri

sulfat. Dung dịch thu được được cô và hòa tan trong ete. Sản phẩm được chiết bằng dung dịch HCl 3N trong nước, và phần chiết có tính axit được rửa bằng ete và bazơ hóa bằng NaOH. Sản phẩm được chiết kỹ bằng ete. Các phần chiết ete kết hợp được rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm có độ tinh khiết đủ lớn; hiệu suất 47%; *m/e* = 137 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,07μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 145

N-(2-metoxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

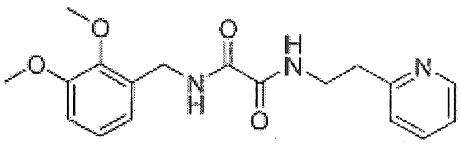


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2-metylbenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etylamin; *m/e* = 298 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,32 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,78 (dt, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,15-7,26 (m, 6H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,60(d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,59 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 146

N-(2,3-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

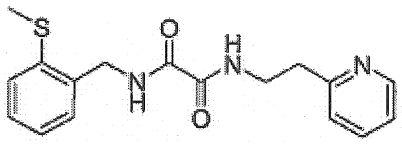


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2,3-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etylamin; *m/e* = 343 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,69 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 147

N-(2-(metylthio)benzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

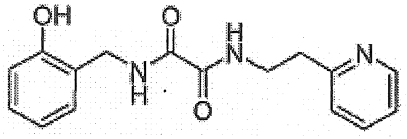


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2-metylthiobenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etylamin; *m/e* = 330[M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,49 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,77 (dt, 2H), 4,55 (d, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,56 (d, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,96 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 148

N-(2-Hydroxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

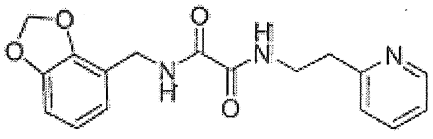


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2-hydroxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etylamin; *m/e* = 300[M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 3,11 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 149

N-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



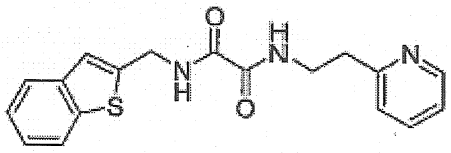
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl amin (ví dụ 149a), etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etyl amin; hiệu suất 12%; *m/e* = 328 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,12 (m, 2H), 3,77-3,80(m, 2H), 4,46-4,47 (d, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,74-6,79 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 8,10-8,15 (m, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H).

a. Benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl amin: Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 134a từ benzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt và amoni axetat. Chất dạng thô thu được chứa khoảng 20% sản phẩm (*m/e* = 152,2 [M+1]) và được sử dụng trực tiếp trong ví dụ 149.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,17 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 150

N-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

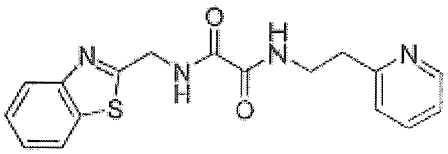


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng benzo[b]thiophen-2-ylmetanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etyl amin; hiệu suất 32%; *m/e* = 240[M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,92-2,95 (t, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 4,55-4,56 (d, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,50(s, 1H), 7,66-7,70(m, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,47-8,49 (d, 1H), 8,88-8,90(t, 1H), 9,29-9,31 (t, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,74 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 151

N-(Benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

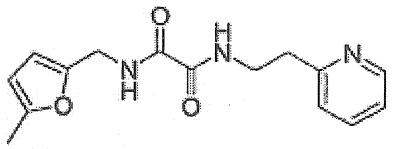


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng benzo[d]thiazol-2-ylmetanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etyl amin; hiệu suất 33%; *m/e* = 341 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,95-2,98 (t, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 4,72-4,73 (d, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,25-7,27 (d, 1H), 7,40-7,44 (t, 1H), 7,48-7,51 (t, 1H), 7,69-7,72 (dt, 1H), 7,95-7,96 (d, 1H), 8,05-8,07 (d, 1H), 8,49-8,50 (d, 1H), 8,96-8,98 (t, 1H), 9,67-9,70(t, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,4 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 152

N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-N2-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit

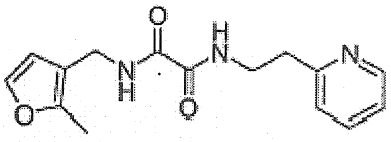


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (5-metylfuran-2-yl)metanamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etyl amin; hiệu suất 38%; *m/e* = 288 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,20(s, 3H), 2,92-2,95 (t, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 4,23-4,24 (d, 2H),5,96-5,97 (d, 1H), 6,06-6,07 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,68-7,71 (t, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,85-8,87 (t, 1H), 9,04-9,07 (t, 1H).

.Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,9 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 153

N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng (2-metylfuran-3-yl)metanamin (ví dụ 153a), etyl oxalyl clorua, và 2-(pyridin-2-yl)etyl amin; hiệu suất 50%; *m/e* = 288 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 3H), 2,91-2,94 (t, 2H), 3,48-3,52 (q, 2H), 4,05-4,06 (d, 2H), 6,30-6,31 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,38-7,39 (d, 1H), 7,67-7,71 (dt, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,83-8,86 (t, 1H), 9,04-9,07 (t, 1H).

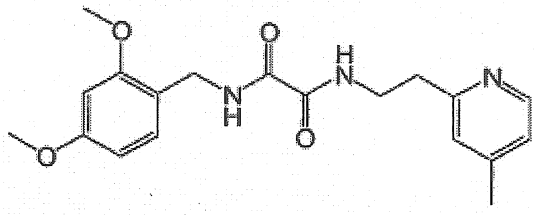
a. (2-metylfuran-3-yl)metanamin: dung dịch chứa 10mmol (1,256ml) metyl 2-metylfuran-3-carboxylat và 38,9mmol (2,1g) NaOMe trong 20ml formamit được khuấy ở 100^{0}C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (20ml) và chiết bằng etyl axetat (3 lần). Phần chiết được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được 1,05g (83%) 2-metylfuran-3-carboxamit dạng dầu (*m/e* = 126,2 [M+1]). Amit này được hòa tan trong THF khan (10ml) và thêm nhỏ giọt vào 15ml dung dịch $LiAlH_4$ 1M cùng với 15ml THF ở 0^{0}C dưới argon. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở 60^{0}C. Sau khi làm nguội, dung dịch THF 50% trong nước (30ml) được

thêm vào hỗn hợp thu được ở 5-10^{0}C. Chất kết tủa tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch đã lọc được làm khô và cô để thu được sản phẩm dạng dầu (0,93g, 84%).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,82 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 154

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(4-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ Ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(4-metylpyridin-2-yl)etyl amin (ví dụ 154a); hiệu suất 11%; *m/e* = 358 [M+1]; nhiệt độ nóng chảy 144-145°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,31 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,71 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H).

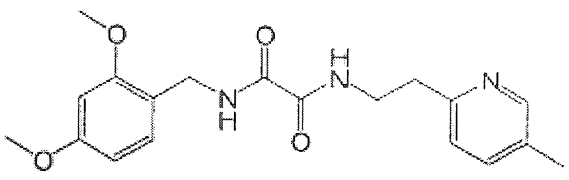
.a. 2-(4-metylpyridin-2-yl)etyl amin: hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 129 bằng cách sử dụng 2-(4-metylpyridin-2-yl)axetonitril (ví dụ 154b); hiệu suất 83%; *m/e* = 137 [M+1].

b. 2-(4-metylpyridin-2-yl)axetonitril: hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 29b bằng cách sử dụng 2-bromo-4-metylpyridin, axetonitril và n-BuLi; hiệu suất 88%; *m/e* = 133 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,64 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 155

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ Ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua, và 2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl amin (ví dụ 155a); hiệu suất 9%; *m/e* = 358 [M+1]; nhiệt độ nóng chảy 124-125 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,30 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H).

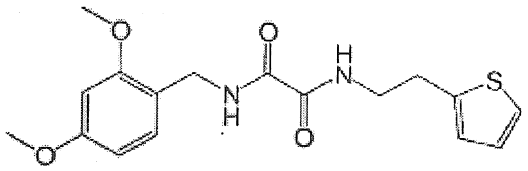
a. 2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl amin: hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 29a bằng cách sử dụng 2-(5-metylpyridin-2-yl)axetonitril (155b); hiệu suất 40%; *m/e* = 137 [M+1].

b. 2-(5-metylpyridin-2-yl)axetonitril: hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 129b bằng cách sử dụng 2-bromo-5-metylpyridin, axetonitril và n-BuLi; hiệu suất 68%; *m/e* = 133 [M+1].

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,07μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 156

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(thiophen-2-yl)etyl)oxalamit

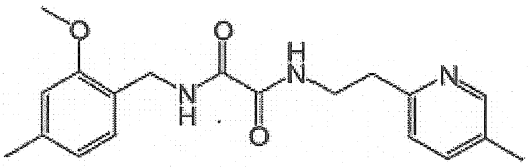


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 122 bằng cách sử dụng 2,4-dimetoxybenzylamin, etyl oxalyl clorua và 2-(thiophen-2-yl)etyl amin; hiệu suất 72%; *m/e* = 349 [M+1]; nhiệt độ nóng chảy 146-147°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,06 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,80(s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,40(d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,87μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 157

N^1-(2-metoxy-4-metylbenzyl)-N^2-(2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit

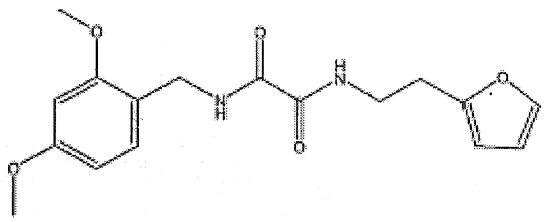


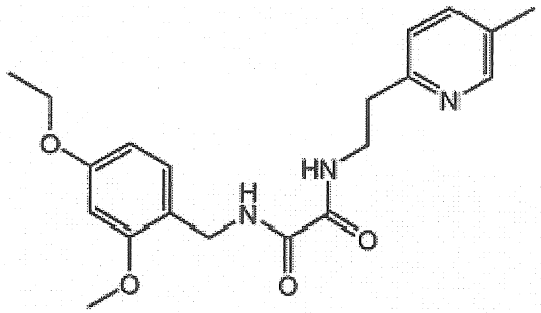
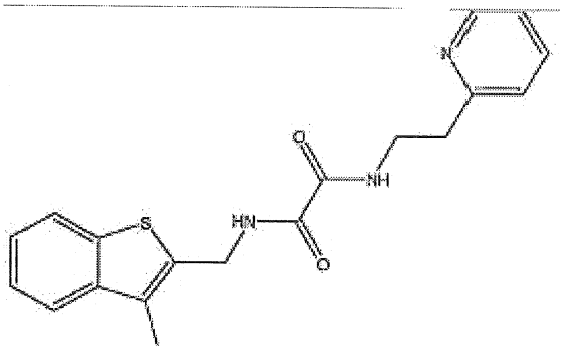
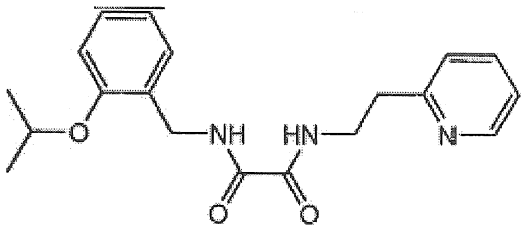
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 125 bằng cách sử dụng 2-metoxy-4-metylbenzylamin (ví dụ 132a), etyl oxalyl clorua và 2-(4-metylpyridin-2-yl)etylamin (ví dụ 155a). Hiệu suất 20%; nhiệt độ nóng chảy 116-117°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,71 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,42 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H); MS(M+H, 342).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,03 uM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Các hợp chất "oxalamit" khác được điều chế và thử nghiệm và được phát hiện là có hiệu quả tương đối cao khi dùng làm chất hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293. Kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng B dưới đây.

Bảng B - Hợp chất Oxalamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami

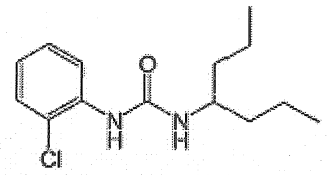
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)
B1	 N1-(2,4-dimetoxybenzyl)-N2-(2-(furan-2-yl)etyl)oxalamit	0,18	

Bảng B - Hợp chất Oxalamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami			
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (uM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)
B2	 N1-(4-etoxy-2-metoxybenzyl)-N2-(2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit	0,19	
B3	 N-(3-metyl-benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit	0,81	
B4	 N1-(2-isopropoxybenzyl)-N2-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit	1,22	

Nhiều hợp chất amit có công thức (I) thuộc phân nhóm hợp chất "ure" được mô tả ở đây cũng được điều chế và thử nghiệm về hiệu quả làm chất hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293,

Ví dụ 158

1-(4-clophenyl)-3-(heptan-4-yl)ure

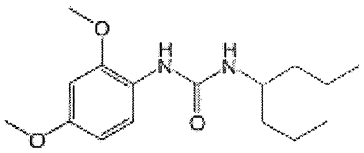


1-clo-2-isoxyanatobenzen (0,12ml, 1mmol) được thêm vào dung dịch chứa heptan-4-amin (0,18ml, 1mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn màu trắng được kết tủa. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất rắn này được rửa bằng CH_2Cl_2 để thu được 1-(4-clophenyl)-3-(heptan-4-yl)ure (180mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. nhiệt độ nóng chảy: 135-136 °C. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 4,33 (d, 1H), 6,00(s, 1H), 6,95 (td, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H). MS(M+H, 269).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,37 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 1μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 4,95.

Ví dụ 159

1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(heptan-4-yl)ure

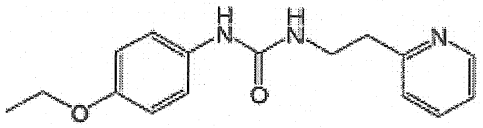


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 158 bằng cách sử dụng heptan-4-amin và 1-isoxyanato-2,4-dimetoxybenzen. Hiệu suất: 88%. nhiệt độ nóng chảy: 172-173°C. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (t, 6H), 1,45 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 4,32 (br s, 1H), 6,34 (br s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,50(s, 1H), 7,71 (d, 1H). MS (M+H, 295).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,98 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 0,3 μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 7,61,

Ví dụ 160

1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-(pyridin-2-yl)etyl)ure

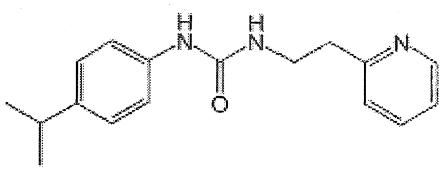


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 158 bằng cách sử dụng 2-(pyridin-2-yl)etanamin và 1-etoxy-4-isoxyanatobenzen. Hiệu suất: 95%. nhiệt độ nóng chảy: 163-164°C. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,43 (t, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,03 (q, 2H), 5,69 (br s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,64 (dt, 1H), 8,43 (dd, 1H). MS (M+H,286).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,1μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293, và khi có mặt với nồng độ 1μM thì làm tăng hiệu quả của mononatri glutamat với tỷ lệ EC_{50} bằng 4,2.

Ví dụ 161

1-(4-isopropylphenyl)-3-(2-(pyridin-2-yl)etyl)ure

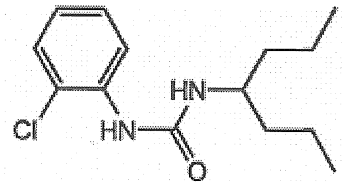
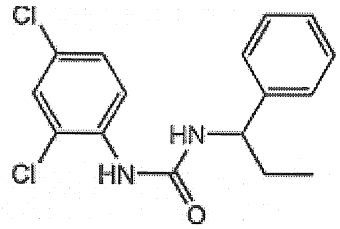
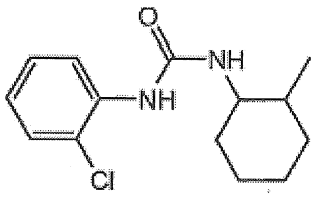
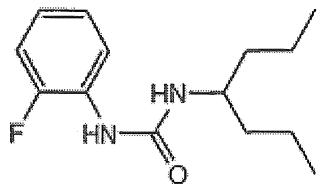


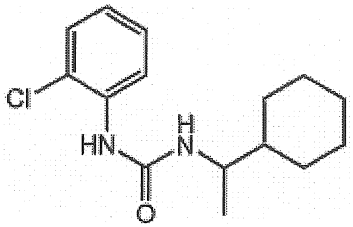
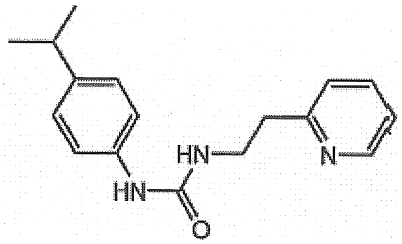
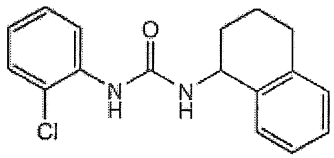
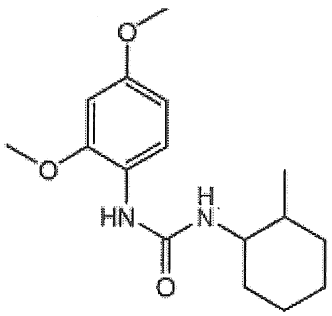
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 158 bằng cách sử dụng 2-(pyridin-2-yl)etanamin và 1-isoxyanato-4-isopropylbenzen. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (1% MeOH trong CH_2Cl_2 đến 3% MeOH trong CH_2Cl_2) để thu được 1-(4-isopropylphenyl)-3-(2-(pyridin-2-yl)etyl)ure (130mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. nhiệt độ nóng chảy: 72-73°C. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,25 (d, 6H), 2,89 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,46 (d, 1H). MS (M+H, 284).

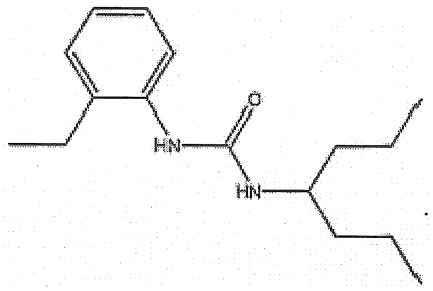
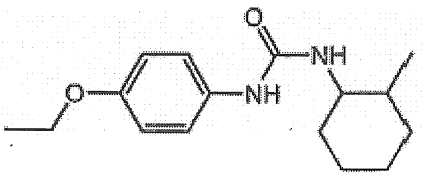
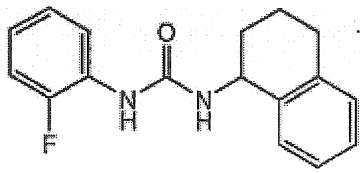
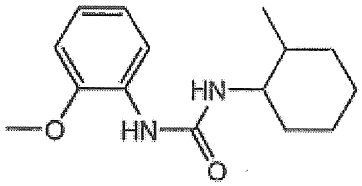
Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,98μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

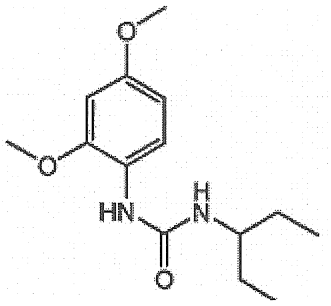
Các hợp chất "ure" khác được tổng hợp và thử nghiệm và được phát hiện là có hiệu quả tương đối cao khi dùng làm chất hoạt hóa thụ thể vị umami

hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293. Kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng C dưới đây.

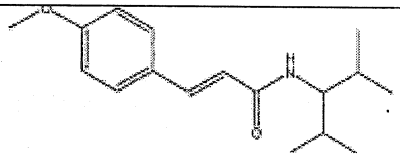
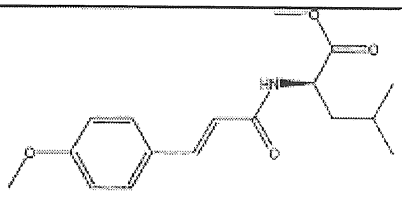
Bảng C – Hợp chất ure có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Tên hợp chất theo IUPAC	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
C1	 1-(2-clophenyl)-3-(heptan-4-yl)ure	0,37	4,95	1
C2	 1-(2,4-diclophenyl)-3-(1-phenylpropyl)ure	0,49	4,52	1
C3	 1-(2-clophenyl)-3-(2-metylxyclohexyl)ure	0,52	3,24	3
C4	 1-(2-flophenyl)-3-(heptan-4-yl)ure	0,79	12,15	3

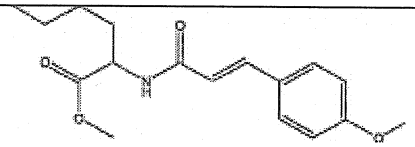
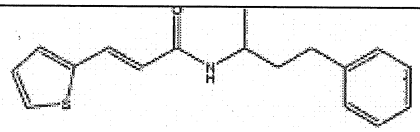
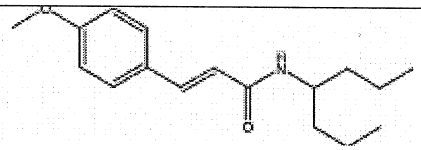
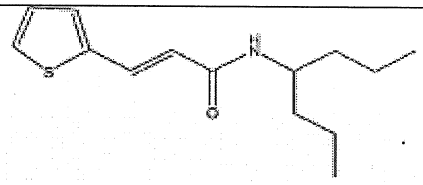
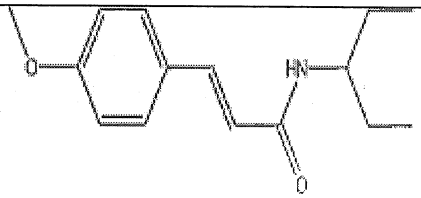
Bảng C – Hợp chất ure có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Tên hợp chất theo IUPAC	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
C5	 1-(2-clophenyl)-3-(1-xyclohexyletyl)ure	0,84	9,08	1
C6	 1-(4-isopropylphenyl)-3-(2-(pyridin-2-yl)etyl)ure	0,98		
C7	 1-(2-clophenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)ure	0,99	3,68	1
C8	 1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(2-metylxyclohexyl)ure	1,41	2,62	0,3

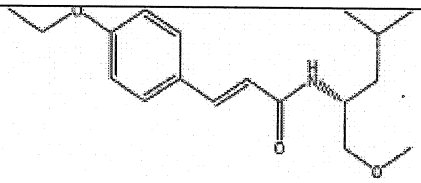
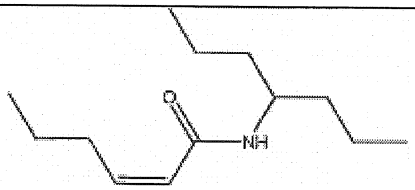
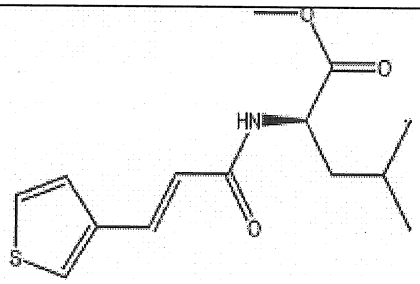
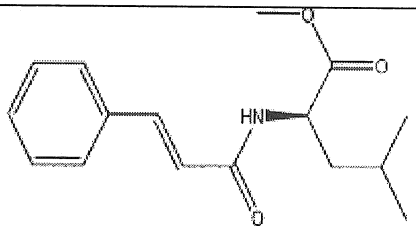
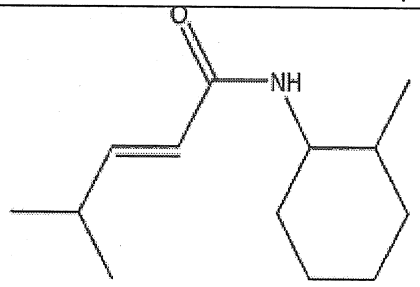
Bảng C – Hợp chất ure có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Tên hợp chất theo IUPAC	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
C9	 1-(2-etylphenyl)-3-(heptan-4-yl)ure	1,42		
C10	 1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metylxyclohexyl)ure	1,51	2,1	0,3
C11	 1-(2-flophenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)ure	1,65	4,49	1
C12	 1-(2-metoxyphenyl)-3-(2-metylxyclohexyl)ure	1,67		

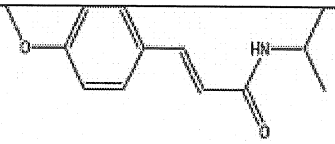
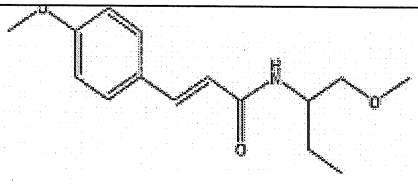
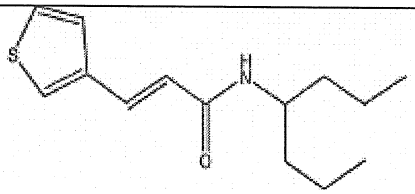
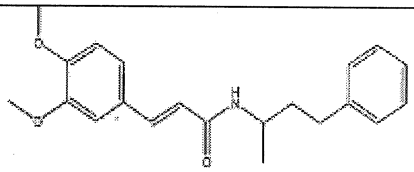
Bảng C – Hợp chất ure có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Tên hợp chất theo IUPAC	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
C13	 1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(pentan-3-yl)ure	1,72	11,87	1

Nhiều hợp chất amit có công thức (I) thuộc phân nhóm hợp chất "acrylamit" được mô tả ở đây cũng được điều chế và thử nghiệm về hiệu quả dùng làm chất hoạt hóa thụ thể vị umami hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293. Kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng D dưới đây.

Bảng D – Hợp chất Acrylamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
D1	 (E)-N-(2,4-dimetylpentan-3-yl)-3-(4-metoxyphenyl)acrylamit	0,29	3,46	1
D2	 (R,E)-metyl 2-(3-(4-metoxyphenyl) acrylamido)-4-metylpentanoat	0,32		

Bảng D – Hợp chất Acrylamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
D3	 (E)-metyl 2-(3-(4-metoxyphenyl) acrylamido)hexanoat	0,63		
D4	 N-(1-metyl-3-phenyl-propyl)-3-thiophen-2-yl-acrylamit	0,69	9,73	1
D5	 (E)-N-(heptan-4-yl)-3-(4-metoxyphenyl)acrylamit	0,72	3,48	0,3
D6	 N-(1-Propyl-butyl)-3-thiophen-2-yl-acrylamit	0,75	6,3	1
D7	 (E)-3-(4-metoxyphenyl)-N-(pentan-3-yl)acrylamit	0,82	9,62	1

Bảng D – Hợp chất Acrylamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
D8	 (R,E)-3-(4-etoxyphenyl)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)acrylamit	0,94		
D9	 (Z)-N-(heptan-4-yl)hex-2-enamit	0,98		
D10	 (R,E)-metyl 4-metyl-2-(3-(thiophen-3-yl)acrylamido)pentanoat	1,09		
D11	 (R)-metyl 2-xinamamido-4-metylpentanoat	1,17		
D12	 (E)-4-metyl-N-(2-metylxyclohexyl) pent-2-enamit	1,28		

Bảng D – Hợp chất Acrylamit có tác dụng hoạt hoá thụ thể vị umami				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} umami (μM)	Tỷ lệ EC_{50} (so với MSG)	Nồng độ (μM)
D13	 (E)-N-sec-butyl-3-(4-etoxyphenyl)acrylamit	1,31	2,7	0,3
D14	 (E)-N-(1-metoxybutan-2-yl)-3-(4-metoxyphenyl)acrylamit	1,43	8,48	1
D15	 (E)-N-(heptan-4-yl)-3-(thiophen-3-yl)acrylamit	1,54	2,22	0,3
D16	 (E)-3-(3,4-dimetoxyphenyl)-N-(4-phenylbutan-2-yl)acrylamit	1,56	3,13	1

Thử nghiệm vị umami/vị savory bằng nhóm thử nghiệm:

Lựa chọn người tham gia thử nghiệm-tuyển chọn cơ bản người thử vị cảm quan: những người có khả năng tham gia thử nghiệm được kiểm tra về khả năng của họ trong việc xếp loại và đánh giá đậm độ của các dung dịch đại diện cho 5 vị cơ bản. Người tham gia thử nghiệm xếp loại và đánh giá độ đậm của năm nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất trong số năm hợp chất sau đây: sucroza (vị ngọt), natri clorua (vị mặn), axit xitric (vị chua), cafein (vị đắng), và mononatri glutamat (vị savory). Để được chọn tham gia thử nghiệm, người được kiểm tra cần xếp loại và đánh giá đúng đậm độ của các mẫu, với số sai số chấp nhận được.

Thử nghiệm vị sơ bộ: những người được chọn theo quy trình nêu trên được cho là đủ điều kiện thực hiện các quy trình thử nghiệm vị sơ bộ. Thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá các hợp chất mới về đậm độ các vị cơ bản và vị lạ. Một nhóm nhỏ người thử nghiệm (n=5) sẽ nếm vị của khoảng 5 nồng độ hợp chất (thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100μM, theo chu kỳ bán logarit, *ví dụ,* 1, 3, 10, 30, và 100μM) trong nước và trong dung dịch chứa 12mM MSG để đánh giá mức độ tăng vị. Người thử nghiệm đánh giá vị cơ bản (vị ngọt, vị mặn, vị chua, vị đắng, và vị savory) cũng như vị lạ (như vị hoá chất, vị kim loại, vị lưu huỳnh) theo thang giá trị đã được gán. Các mẫu được thử nghiệm theo các phần 10ml ở nhiệt độ trong phòng. Mục đích của thử nghiệm này là để xác định nồng độ cao nhất không gây vị lạ khó chịu, và xác định nồng độ bất kỳ trong số các nồng độ được thử nghiệm mà tại đó có vị savory rõ rệt hoặc sự tăng vị savory rõ rệt.

Nếu hợp chất là hữu hiệu và không có vị lạ khó chịu thì nó được thử nghiệm với nhóm người thử nghiệm được đào tạo (nhóm chuyên gia) trong thử nghiệm có quy mô lớn hơn.

Chọn người được đào tạo: nhóm chuyên gia được đào tạo sẽ đánh giá tiếp các hợp chất đã được thử nghiệm vị sơ bộ.

Thành viên của nhóm đào tạo được chọn từ nhóm thành viên đủ tư cách thử nghiệm vị lớn hơn. Các thành viên này được đào tạo thêm về vị savory bằng các thử nghiệm đánh giá và xếp loại sử dụng hỗn hợp MSG và IMP. Các thành viên thực hiện một loạt thử nghiệm đánh giá, xếp loại dung dịch có vị savory và xác định mức độ khác so với chất so sánh. Trong các thử nghiệm đánh giá và xếp loại, các thành viên đánh giá các nồng độ MSG dễ đánh giá (0, 6, 18, 36 mM) và nồng độ MSG khó đánh giá hơn (3, 6, 12, 18 mM MSG) trong nước.

Thử nghiệm hợp chất bằng nhóm được đào tạo: các hợp chất được nhóm người đã qua đào tạo này đánh giá về mức độ khác so với các chất so sánh. Các thành viên đánh giá được đưa mẫu so sánh (12mM MSG + 100μM IMP) và được yêu cầu đánh giá các mẫu theo thang -5 đến +5 về mức độ khác nhau về vị savory so với mẫu so sánh (điểm số: -5 = vị savory kém hơn nhiều so với mẫu so sánh; 0= vị savory bằng mẫu so sánh; +5 = vị savory đậm hơn nhiều so với mẫu so sánh). Các mẫu thử nghiệm là các dung dịch chứa MSG, IMP, và hợp chất thử nghiệm với lượng thay đổi. Thông thường, mỗi đợt thử nghiệm sẽ so sánh mẫu so sánh với

nhiều mẫu thử nghiệm. Các thử nghiệm thường bao gồm các mẫu khác nhau với nồng độ MSG và IMP thay đổi, và một mẫu mù chứa chính chất so sánh để đánh giá độ chính xác của nhóm đánh giá. Kết quả của các thử nghiệm về vị này được mô tả trong Bảng 3 và cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế tạo ra hoặc làm tăng vị ngon ở nồng độ 3μM + MSG so với 100μM IMP + MSG. Các hợp chất được thử nghiệm so với mẫu so sánh với các mẫu có và không có 12mM MSG. Tất cả các mẫu được thử nghiệm với thể tích 10ml ở nhiệt độ trong phòng. Hai đợt thử nghiệm được thực hiện với mỗi hợp chất thử nghiệm để đánh giá mức độ lặp lại kết quả của nhóm đánh giá.

Thử nghiệm vị của sản phẩm nguyên mẫu: có thể được thực hiện tương tự như được mô tả ở trên.

Bảng 3. Kết quả của thử nghiệm về vị savory

Hợp chất số	Tên hóa học	Số liệu thử nghiệm vị
Ví dụ 1	N-(heptan-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit	dung dịch chứa 12mM MSG + 3μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP.
Ví dụ 6	(R)-metyl 2-(benzo[d][1,3] dioxol-6-carboxamido)-4-metylpentanoat	dung dịch chứa 12mM MSG + 10μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP
Ví dụ 71	(R)-N-(1-metoxy-4-metylpentan-2-yl)-3,4-dimetylbenzamit	dung dịch chứa 12mM MSG + 3μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP
Ví dụ 98	(R)-metyl-2-(2,3-dimetylfuran-5-carboxamido)-4-metylpentanoat	dung dịch chứa 12mM MSG + 10μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP

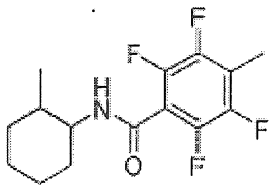
Hợp chất số	Tên hóa học	Số liệu thử nghiệm vị
Ví dụ 104	4-metoxy-N-(1-metoxymetyl-3-metyl-butyl)-3-metyl-benzamit	dung dịch chứa 12 mM MSG + 3μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP
Ví dụ 123	N-(2,4-dimetoxy-benzyl)-N'-(2-pyridin-2-yl-etyl)-oxalamit	dung dịch chứa 12 mM MSG + 1μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP
Ví dụ 157	N^1-(2-metoxy-4-metylbenzyl)-N^2-(2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl)oxalamit	dung dịch chứa 12mM MSG + 0,3μM hợp chất có vị tương đương với vị của dung dịch chứa 12mM MSG + 100μM IMP

Ví dụ về hợp chất amit có vị ngọt

Nhiều hợp chất amit có công thức (I) được điều chế và thử nghiệm về hiệu quả dùng làm chất hoạt hóa thụ thể vị "ngọt" hT1R2/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293. Các ví dụ về quy trình điều chế và thử nghiệm hiệu quả sinh học liên quan đến giá trị EC_{50} về vị ngọt của các hợp chất có vị ngọt được nêu dưới đây. Ngoài ra, nhiều hợp chất amit có vị "ngọt" có công thức (I) cũng được tuyển chọn theo hoạt tính trong các thử nghiệm xác định tỷ lệ EC_{50}và EC_{50} umami và như được minh họa dưới đây, một số hợp chất trong số các hợp chất amit có công thức (I) có hoạt tính cao và có khả năng đồng thời là chất làm tăng cả vị savory lẫn vị ngọt để dùng trong các sản phẩm và chế phẩm thức ăn và thuốc.

Ví dụ 162

2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit

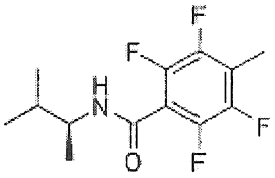


Axit 2,3,5,6–tetraflo-*p*-toluic (4,00g, 19,22mmol), HOBt (5,19g, 38,44mmol) và EDCI (4,42g 23,06mmol) được trộn trong 200ml DCM khan và 30ml DMF khan. Hỗn hợp này được làm lạnh tới 0^0C và khuấy dưới môi trường Ar trong 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được thêm 2-metylxyclohexanamin (3,05ml, 23,06mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ tới nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước, dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại dung môi *trong chân không* để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Tái kết tinh ($EtOH/H_2O$) và làm khô *trong chân không,* để thu được 5,23g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang, 90%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95, 1,01 (d, J= 7,0, 6,6 Hz, 3H) 1,1-2,1 (m, 9H), 2,29 (m, 3H), 3,70, 4,29 (m, 1H), 5,65, 5,92 (m, 1H). MS (304,1, M+H). nhiệt độ nóng chảy 202-204^{0}C.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,39μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 163

(S)-2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)benzamit

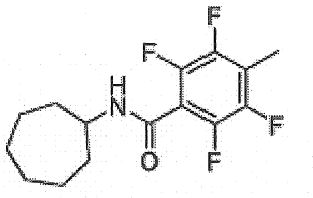


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 162 bằng cách sử dụng (S)-3-metylbutan-2-amin và axit 2,3,5,6 –tetraflo-*p*-toluic (93%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,98 (d, J= 6,9 Hz, 6H) 1,18 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 2,29 (m, 3H), 4,09 (m, 1H), 5,72 (bs, 1H).MS (304,1, M+H) nhiệt độ nóng chảy 146-147^{0}C.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,6μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 164

N-xycloheptyl-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit

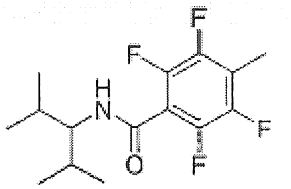


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 162 bằng cách sử dụng xycloheptylamin và axit 2,3,5,6 –tetraflo-*p*-toluic (94%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,53 (m, 6H), 1,57 (m, 4H), 2,03 (m, 2H) 2,28 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 5,85 (bs, 1H).MS (304,1, M+H), nhiệt độ nóng chảy 164-165^{0}C.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,85 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 165

N-(2,4-dimetylpentan-3-yl)-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit

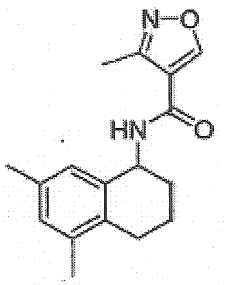


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 162 bằng cách sử dụng 2,4-dimetylpentan-3-amin và axit 2,3,5,6 –tetraflo-*p*-toluic (90%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,00(d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 5,52 (bd, 1H).MS (306,1, M+H) nhiệt độ nóng chảy 184-187^{0}C.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,81µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 166

***N*-(5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-3-metylisoxazol-4-carboxamit**



Dung dịch chứa axit 3-metylisoxazol-4-carboxylic (83mg, 0,0,67mmol), HOBt (100mg, 0,74mmol) và EDCI·HCl (142mg, 0,74mmol) trong DMF (4ml) được thêm 5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-1-amin (ví dụ 166a) (130mg, 0,74mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, khi dung môi được loại dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (10:1 Hex:EtOAc) để thu được 134mg *N*-(5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-3-metylishoxazol-4-carboxamit (70%) dưới dạng chất rắn có bọt màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1,74 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, *J* = 8,40Hz), 9,27 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 10,6, 19,1, 19,6, 20,6, 25,8, 29,4, 46,9, 115,4, 126,4, 129,1, 132,6, 134,1, 135,8, 136,6, 158,5, 159,6, 159,9, MS (M+H, 285). Nhiệt độ nóng chảy 57-58°C.

a. 5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin: một lượng chất xúc tác niken Raney (dạng huyền phù đặc trong nước) được rửa bằng MeOH khan dưới môi trường argon trong bình đáy tròn. Dung dịch chứa Ni Raney đã được rửa trong dung dịch amoniac trong metanol (25ml, 7N), được thêm 5,7-dimetyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim (ví dụ 166b) (420mg, 2,22mmol), và hỗn hợp này được khuấy dưới bình cầu chứa khí H_2 trong 20 giờ. Khi khuấy xong, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, nước lọc được cô *trong chân không*, pha loãng bằng EtOAC, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được 360mg 5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin (93 %). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,66-1,83 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,19

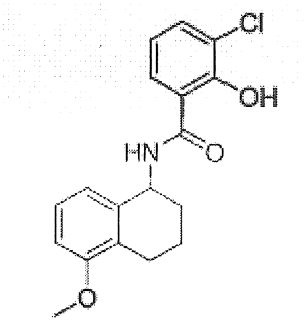
(s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

b. Điều chế 5,7-dimetyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim: hỗn hợp gồm 5,7-dimetyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (2,0g, 11,48mmol) và hydroxylamin hydroclorua (1,6g, 19,73mmol) trong 10ml nước ở 70°C được thêm MeOH (14ml), THF (3ml) và dung dịch natri axetat (2,53g, 30,83mmol, trong 7ml H_2O). Khuấy liên tục trong 85 phút ở 70°C, khi đó chất kết tủa được tạo ra và 10ml nước được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi khuấy xong, sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc để thu được 2,12g 5,7-dimetyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim (98 %). MS (M+H, 190).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,76 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 167

3-clo-2-hydroxy-*N*-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl) benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 166 bằng cách sử dụng 5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin (Ví dụ 167a). Hiệu suất 40%. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1,73 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,27 (m, 1H), 6,78 (d, 1H, *J* = 7,82 Hz), 6,86 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, *J* = 7,98 Hz), 7,60 (dd, 1H, *J* = 7,88, 1,30Hz), 7,94 (dd, 1H, *J* = 8,03, 1,39 Hz), 9,30 (d, 1H, *J* = 8,06 Hz), 13,80 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 19,5, 22,7, 28,9, 47,4, 55,3, 108,6, 115,8, 118,7, 119,8, 121,1, 125,9, 126,2, 126,4, 133,8, 137,3, 156,7, 156,8, 168,7, MS(M+H, 332). Nhiệt độ nóng chảy 175-176°C.

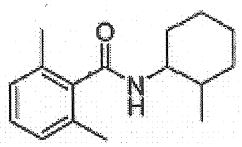
a. 5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin: hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong ví dụ 166a bằng cách sử dụng 5-metoxy-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on. Hiệu suất 94%. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,63-

1,79 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,21μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 168

2,6-dimetyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit

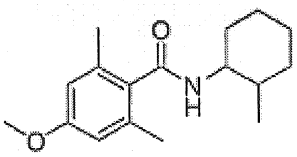


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 162 bằng cách sử dụng axit 2,6-dimetylbenzoic và 2-metylxyclohexylamin. Hiệu suất: 59%. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,88-0,94 (3H, dd), 1,14-1,89 (9H, m), 2,21-2,22 (6H, d), 3,39-3,45 (1H, m), 7,02-7,03 (2H,d), 7,12-7,15 (1H, t), 8,11-8,13 (1H, d). MS (M+H, 246,2).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,88 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 169

4-metoxy-2,6-dimetyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 166 bằng cách sử dụng axit 4-metoxy-2,6-dimetylbenzoic (ví dụ 169a) và 2-metylxyclohexylamin. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,86-0,92 (3H, dd), 1,00-1,85 (m, 9H), 2,18-2,19 (6H, d), 3,33-3,45 (1H, m), 3,71-3,72 (3H, d), 6,59 (2H, s), 7,98-8,05 (1H, m). MS (276,2, M+H)

a. Axit 4-metoxy-2,6-dimetylbenzoic: 2-bromo-5-metoxy-1,3-dimetylbenzen (ví dụ 169b) (3,38g, 15,79mmol) không cần tinh chế thêm được hòa tan trong 100ml THF khan. Hỗn hợp này được làm lạnh tới -78°C và dưới môi trường argon n-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 9,9ml, 15,8mmol) được cho thêm nhỏ giọt trong 15 phút và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa ở -78°C. Tiếp đó,

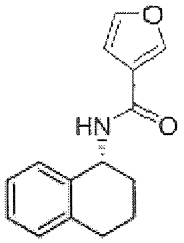
đá khô vụn được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở -78°C. Sau đó, nước đá làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi sự thoát khí cacbon dioxit xảy ra liên tục. Hỗn hợp này được rót lên đá (100ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 6N. Lớp hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, nước, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được sản phẩm axit 4-metoxy-2,6-dimetylbenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7g, 95%). (M+H, 181).

b. 2-bromo-5-metoxy-1,3-dimetylbenzen: 20mmol 1-metoxy-3,5-dimetylbenzen (2,82ml) được hòa tan trong 100ml axetonitril khan, tiếp theo thêm 22mmol (3,56g) N-bromosucxinimit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất rắn được lọc ra và được rửa bằng hexan, cho 2-bromo-5-metoxy-1,3-dimetylbenzen (3,9g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng . ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 2,41 (6H, s), 3,78 (3H, s), 6,67 (2H, s).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 2,1μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 170

(R)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)furan-3-carboxamit



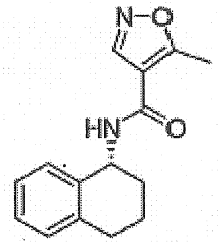
Dung dịch chứa axit furan-3-carboxylic (100mg, 0,68mmol), HOBt (240mg, 1,78mmol) và EDCI·HCl (196mg, 1,03mmol) trong CH_2Cl_2 (8ml) và DMF (1,5ml) ở 0°C được thêm (*R*)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin (160μL, 1,06mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó CH_2Cl_2 được thêm vào. Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, H_2O, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô *trong chân không*. Tái kết tinh bằng $EtOH/H_2O$ để thu được (*R*)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-2,5-dihydrofuran-3-carboxamit. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,89 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,96 (br d, 1H, *J* = 7,75 Hz), 6,59 (dd, 1H, *J* = 1,90, 0,86 Hz),

7,13 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, *J* = 1,73 Hz), 7,93 (m, 1H). MS(M+H, 242).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 6,6 μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 171

(*R*)-5-metyl-*N*-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit

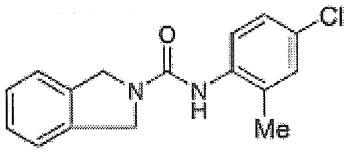


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 170 bằng cách sử dụng axit 5-metylisoxazol-4-carboxylic. Tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế (5:1 Hex:EtOAc). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,80 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,89 (br d, 1H, *J* = 7,75 Hz), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H). MS (M+H, 257).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 8,1μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 172

N-(4-clo-2-metylphenyl)isoindolin-2-carboxamit



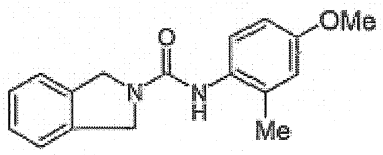
Dung dịch chứa isoindolin (238mg, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan khan (10ml) được cho thêm 4-clo-2-metylphenyl isoxyanat (335mg, 2,0mmol) dưới môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh bằng etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (540mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2,24 (s, 2H), 4,76 (s, 4H), 7,20 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 17,7, 51,9, 122,8, 125,6, 126,8, 127,3, 128,1, 129,5, 134,7,

136,8; 154,2; MS (MH^+, 287); phân tích nguyên tố, theo lý thuyết đối với hợp chất có công thức $C_{16}H_{15}ClN_2O$: C, 67,02; H, 5,27; N, 9,77; theo thực nghiệm C, 66,82; H, 5,41; N, 9,92.

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 0,89 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 173

N-(4-metoxy-2-metylphenyl)isoindolin-2-carboxamit

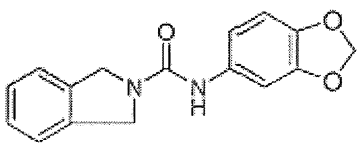


Dung dịch chứa isoindolin (576mg, 4,0mmol) trong 1,4-dioxan khan (20ml) được thêm 4-metoxy-2-metylphenyl isoxyanat (815mg, 5,0mmol) dưới môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (EtOAc/hexan theo tỷ lệ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,18g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2,19 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,73 (s, 4H), 6,72 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 18,2, 51,9, 55,1, 110,9; 115,1, 122,8, 127,2, 127,8, 130,6, 135,1, 137,0, 154,9, 156,5; MS(MH^+, 283); phân tích nguyên tố: theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{18}N_2O_2$: C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92; theo thực nghiệm: C, 72,16; H, 6,82; N, 9,98,

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 4,5µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 174

N-(3,4-metylendioxyphenyl)isoindolin-2-carboxamit



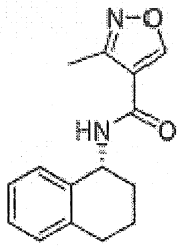
Dung dịch chứa 3,4-(metylendioxy)anilin (150mg, 1,09mmol) trong DCM khan (4ml) được thêm nhỏ giọt phenyl cloroformat (0,138ml, 1,09mmol) và

trietylamin (0,153ml, 1,09mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, isoindolin (0,123ml, 1,09mmol) và trietylamin (0,153ml, 1,09 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, dung môi được loại dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (EtOAC/hexan theo tỷ lệ 1:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (185mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy: 165-166 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): 4,82 (s, 4H); 5,93 (s, 2H); 6,20(s, 1H); 6,73 (s, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,30 (m, 4H). MS (MH^+, 283).

Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 1,05 µM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

Ví dụ 175

(1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-amit của axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic (0,52g, 4,06mmol) trong DCM (15ml) và DMF (2ml) được thêm HOBt (1,1g, 8,14mmol) và EDCI (0,896g 4,67mmol). Dung dịch màu vàng trong này được làm lạnh tới 0C và khuấy dưới môi trường Ar trong 15 phút. Dung dịch này được cho thêm (R)-1-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (0,73ml, 5,04mmol) và hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ tới nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Pha loãng bằng DCM (50ml), sau đó chiết bằng nước (nước $NaHCO_3$, nước muối (50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Sắc ký trên silicagel (0– 25% hexan: EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (650mg; 62,5 %) dưới dạng chất rắn dính. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,88 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 5,99 (bd, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,20(m, 2H) 7,20(m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 11,22, 20,15, 29,41, 30,35, 47,93, 116,73, 126,72, 127,88, 128,88, 129,65, 136,25, 138,00, 158,45, 160,28, ESIMS: 257 (M^+H), phân tích nguyên tố: theo lý thuyết đối

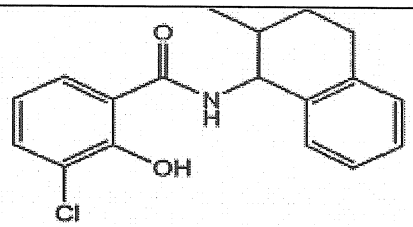
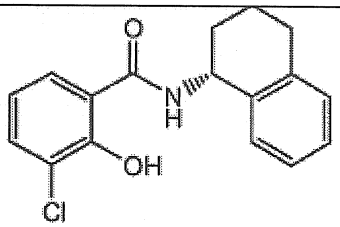
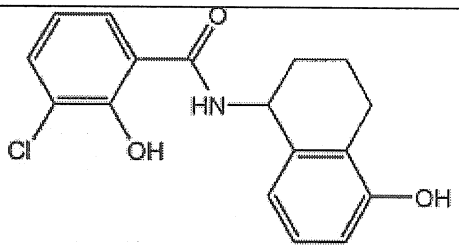
với hợp chất $C_{15}H_{16}N_2O_2$: C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93; theo thực nghiệm C, 70,61; H, 6,11; N, 11,09,

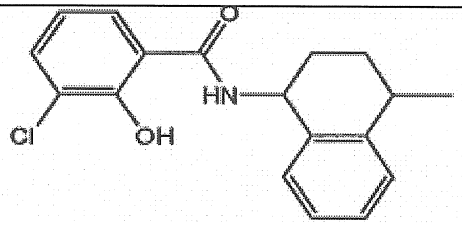
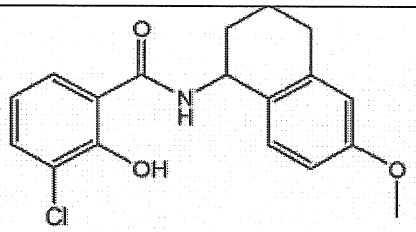
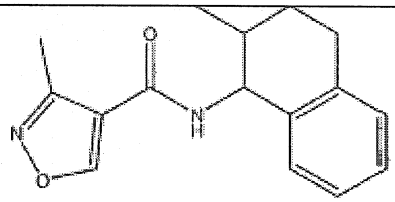
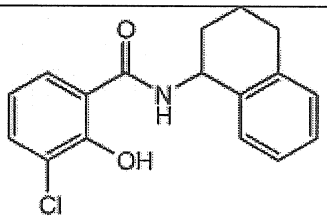
·Hợp chất thu được có EC_{50} bằng 5,8μM trong thử nghiệm hoạt hóa thụ thể vị ngọt hT1R1/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

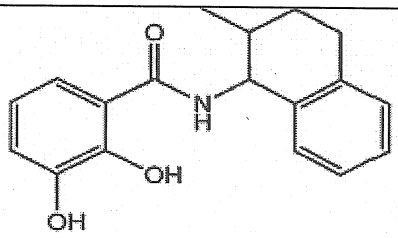
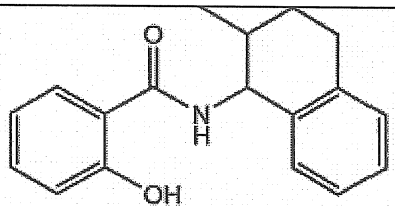
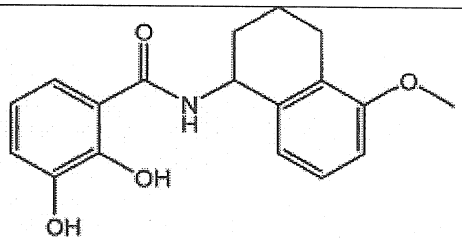
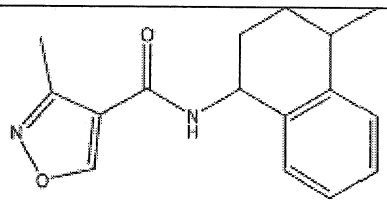
Nhiều hợp chất amit có công thức (I) cũng được điều chế và thử nghiệm về hiệu quả dùng làm chất hoạt hóa thụ thể vị "ngọt" hT1R2/hT1R3 được biểu hiện ở dòng tế bào HEK293.

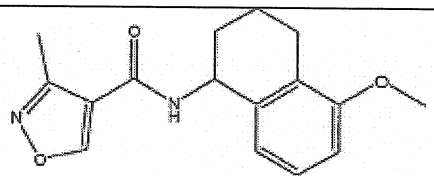
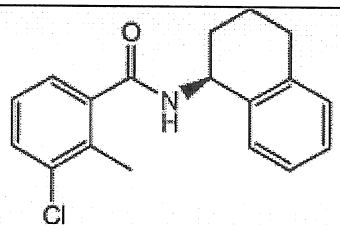
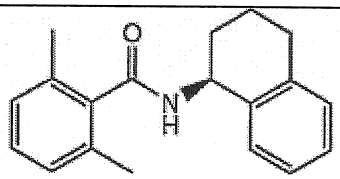
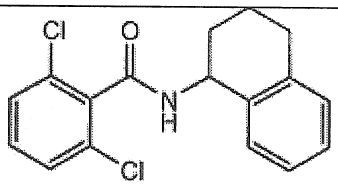
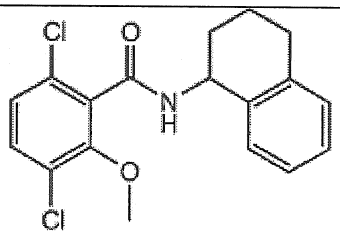
Kết quả thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng E dưới đây.

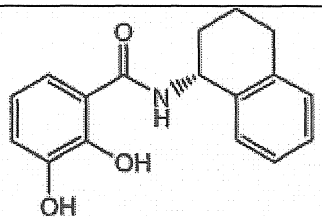
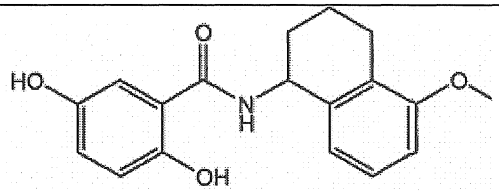
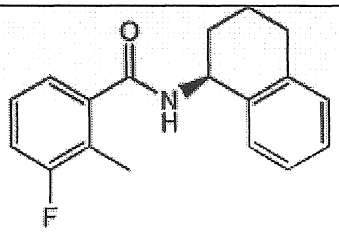
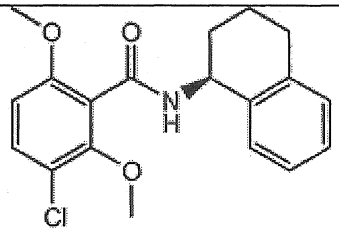
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt

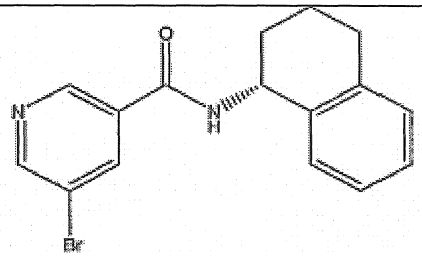
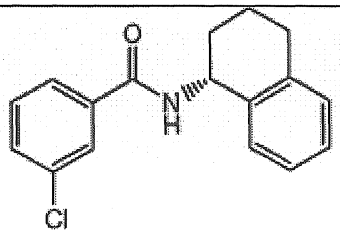
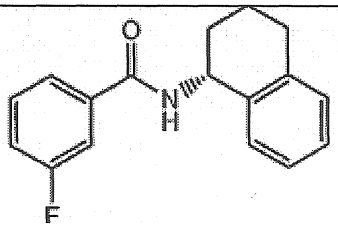
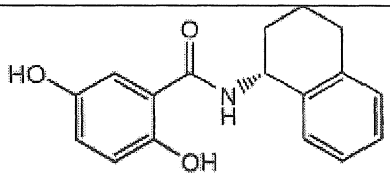
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E1	 3-clo-2-hydroxy-N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	0,19		
E2	 (R)-3-clo-2-hydroxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	0,65		
E3	 3-clo-2-hydroxy-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,03		

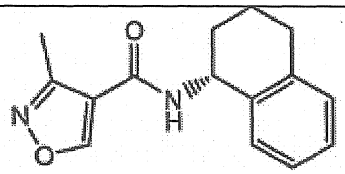
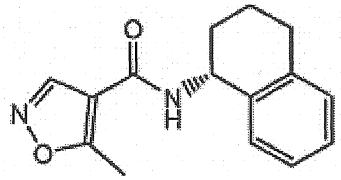
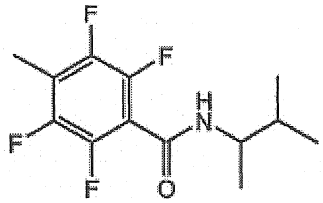
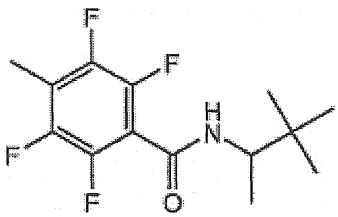
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E4	 3-clo-2-hydroxy-N-(4-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,61		
E5	 3-clo-2-hydroxy-N-(6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,61		
E6	 3-metyl-N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit	1,48		
E7	 3-clo-2-hydroxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,81		4,04

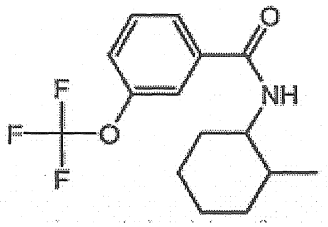
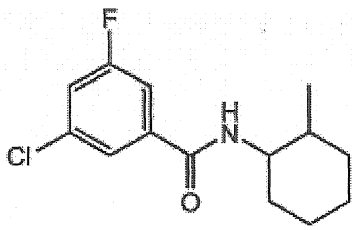
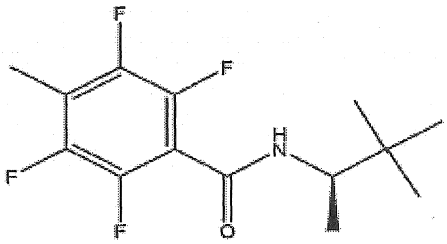
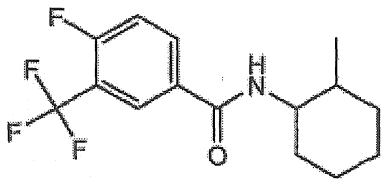
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E8	 2,3-dihydroxy-N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	1,98		
E9	 2-hydroxy-N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	2,36		
E10	 2,3-dihydroxy-N-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	2,44		
E11	 3-metyl-N-(4-metyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit	2,46		

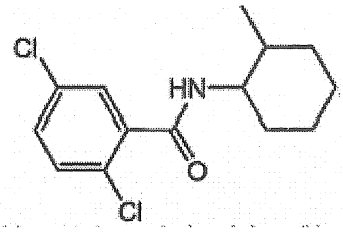
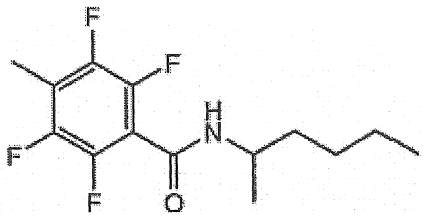
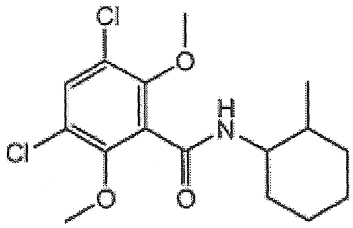
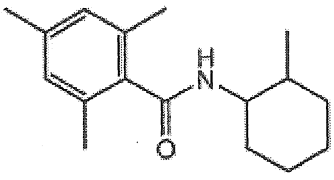
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E12	 N-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-3-metylisoxazol-4-carboxamit	2,85		
E13	 (S)-3-clo-2-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	2,91		
E14	 (S)-2,6-dimetyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	2,91		
E15	 2,6-diclo-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	3,02		
E16	 3,6-diclo-2-metoxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	3,04		

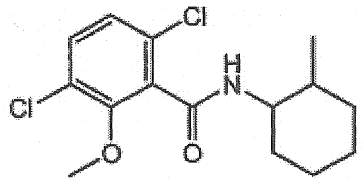
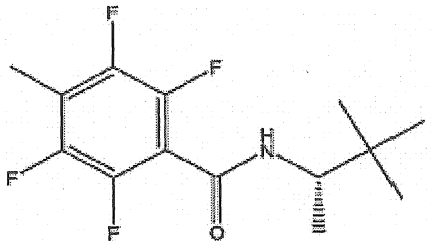
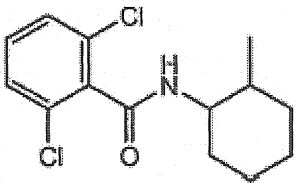
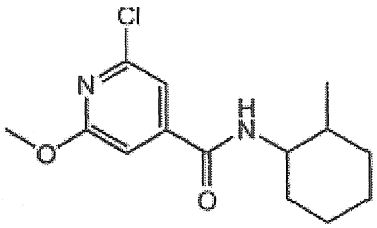
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E17	 (R)-2,3-dihydroxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	3,13		
E18	 2,5-dihydroxy-N-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	3,38		
E19	 (S)-3-flo-2-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	3,57		
E20	 (S)-3-clo-2,6-dimetoxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	4,13		

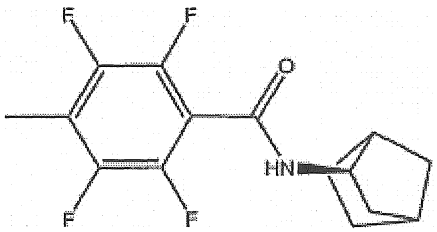
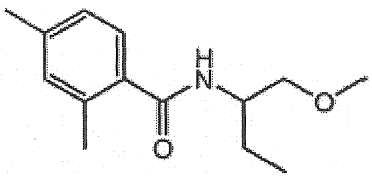
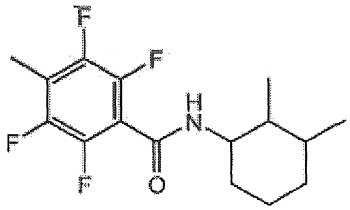
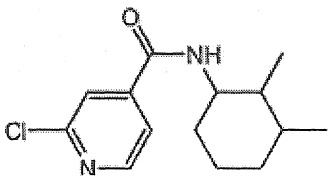
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E21	 (R)-5-bromo-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)nicotinamit	4,19		
E22	 (R)-3-clo-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	4,52		
E23	 (R)-3-flo-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	4,86		
E24	 (R)-2,5-dihydroxy-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)benzamit	6,04		

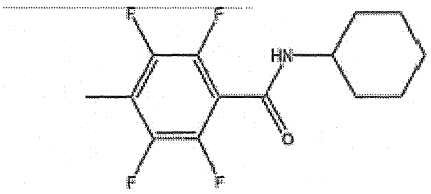
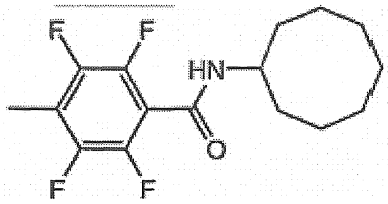
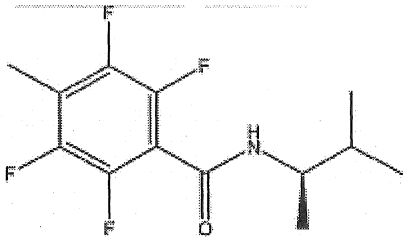
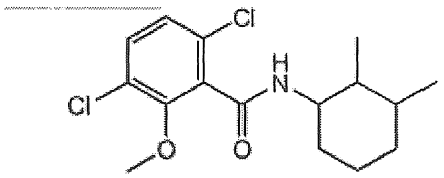
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E25	 (R)-3-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit	7,79		
E26	 (R)-5-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit	8,09		
E27	 2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)benzamit	0,14		
E28	 N-(3,3-dimetylbutan-2-yl)-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	0,21		

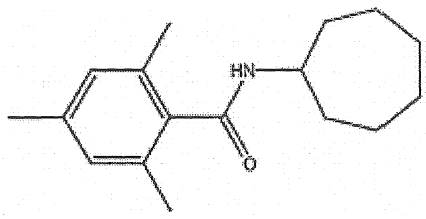
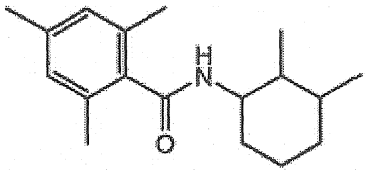
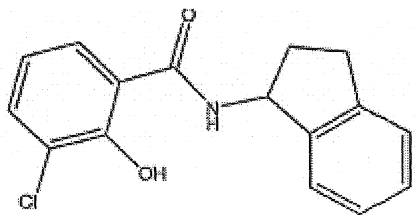
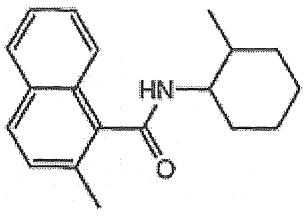
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E29	 N-(2-metylxyclohexyl)-3-(triflometoxy)benzamit	0,42		
E30	 3-clo-5-flo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,45		
E31	 (R)-N-(3,3-dimetylbutan-2-yl)-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	0,49		
E32	 4-flo-N-(2-metylxyclohexyl)-3-(triflometyl)benzamit	0,51		

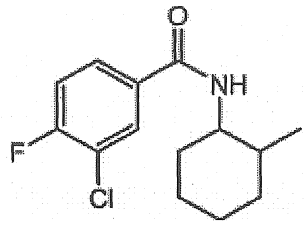
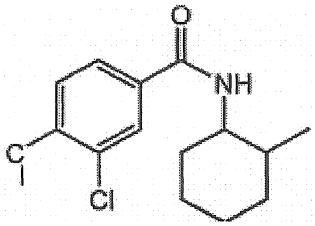
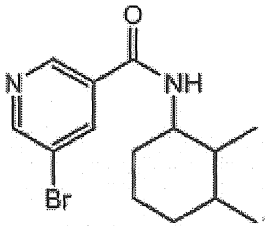
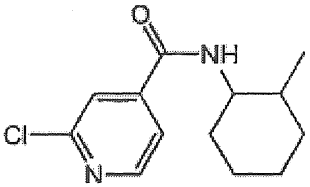
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E33	 2,5-diclo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,63		
E34	 2,3,5,6-tetraflo-N-(hexan-2-yl)-4-metylbenzamit	0,71		
E35	 3,5-diclo-2,6-dimetoxy-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,71		
E36	 2,4,6-trimetyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,72		

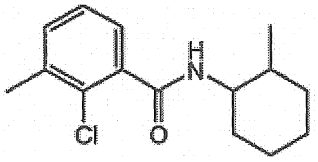
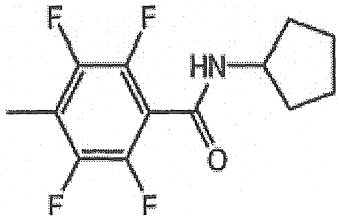
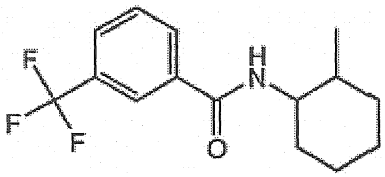
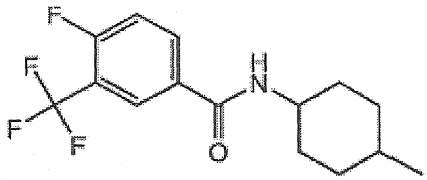
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E37	 3,6-diclo-2-metoxy-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,77		
E38	 (S)-N-(3,3-dimetylbutan-2-yl)-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	0,9		
E39	 2,6-diclo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	0,91		
E40	 2-clo-6-metoxy-N-(2-metylxyclohexyl)isonicotinamit	0,95		9,77

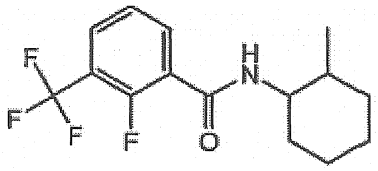
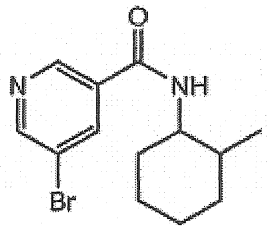
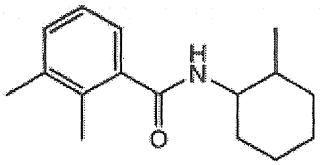
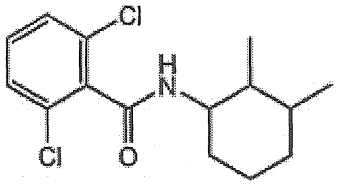
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E41	 N-((2R)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	1,02		
E42	 N-(1-metoxybutan-2-yl)-2,4-dimetylbenzamit	1,06		
E43	 N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-2,3,5,6-tetraflo -4-metylbenzamit	1,08		
E44	 2-clo-N-(2,3-dimetylxyclohexyl)isonicotinamit	1,08		

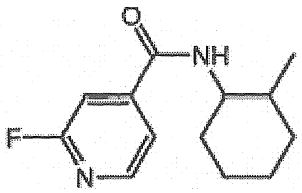
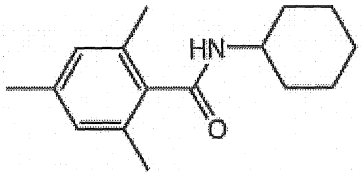
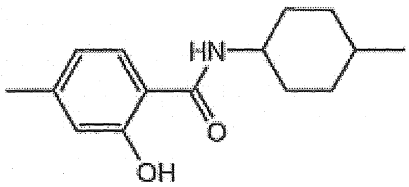
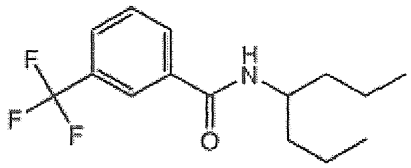
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E45	 N-xyclohexyl-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	1,13		
E46	 N-xyclooctyl-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	1,25		
E47	 (R)-2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)benzamit	1,25		
E48	 3,6-diclo-N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-2-metoxybenzamit	1,29		

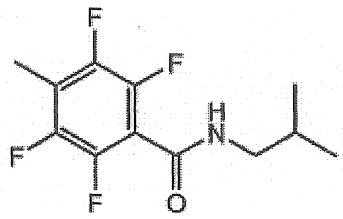
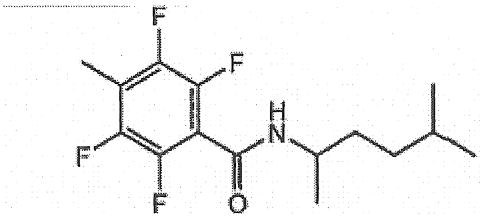
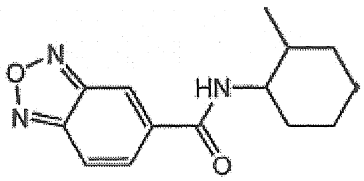
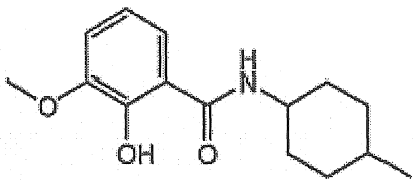
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E49	 N-xycloheptyl-2,4,6-trimetylbenzamit	1,39		
E50	 N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-2,4,6-trimetylbenzamit	1,41		
E51	 3-clo-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybenzamit	1,49		
E52	 2-metyl-N-(2-metylxyclohexyl)-1-naphtamit	1,52		

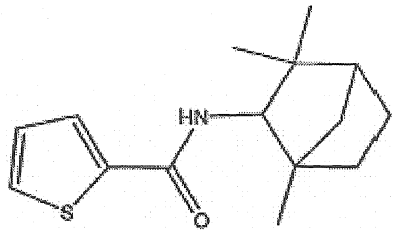
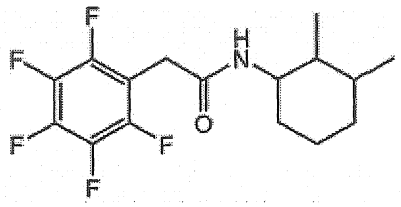
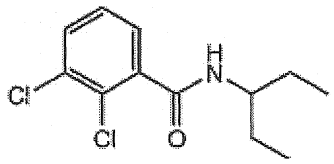
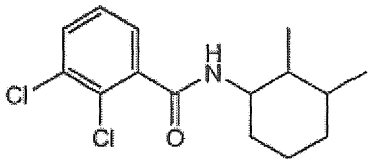
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E53	 3-clo-4-flo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	1,7		
E54	 3,4-diclo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	1,83		10,66
E55	 5-bromo-N-(2,3-dimetylxyclohexyl)nicotinamit	1,89		
E56	 2-clo-N-(2-metylxyclohexyl)isonicotinamit	1,92		2,08

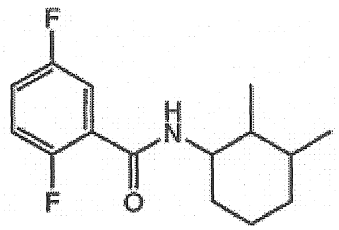
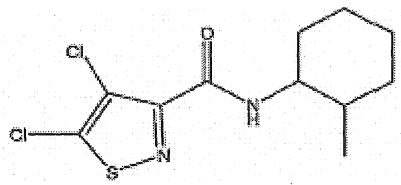
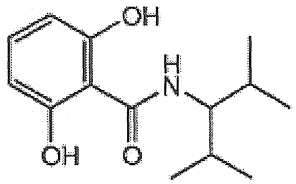
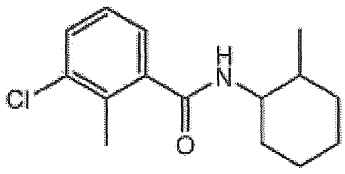
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E57	 2-clo-3-metyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	1,95		
E58	 N-xyclopentyl-2,3,5,6-tetraflo-4-metylbenzamit	2,23		
E59	 N-(2-metylxyclohexyl)-3-(triflometyl)benzamit	2,34		2,07
E60	 4-flo-N-(4-metylxyclohexyl)-3-(triflometyl)benzamit	2,37		

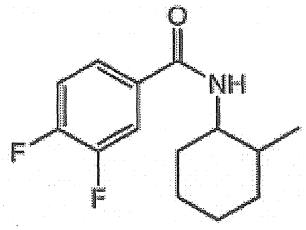
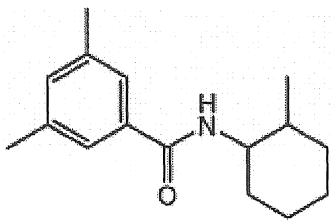
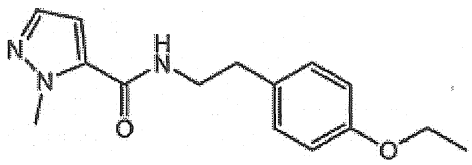
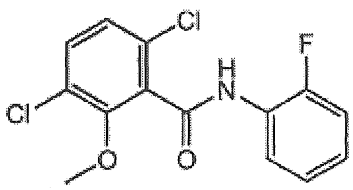
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E61	 2-flo-N-(2-metylxyclohexyl)-3-(triflometyl)benzamit	2,4		
E62	 5-bromo-N-(2-metylxyclohexyl)nicotinamit	2,42		
E63	 2,3-dimetyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	2,6		
E64	 2,6-diclo-N-(2,3-dimetylxyclohexyl)benzamit	2,77		

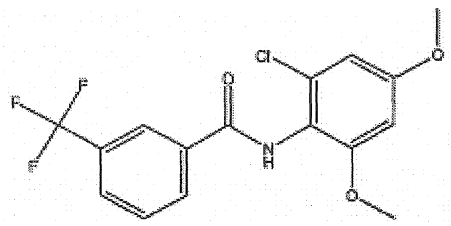
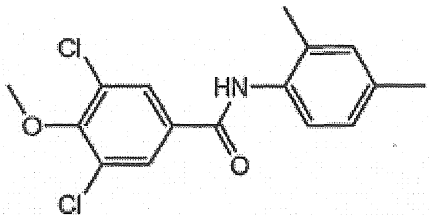
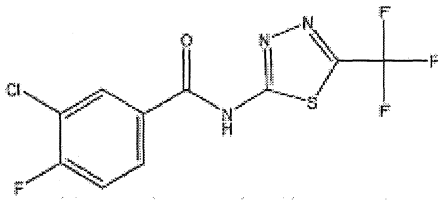
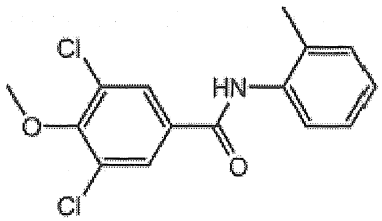
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E65	 2-flo-N-(2-metylxyclohexyl)isonicotinamit	2,83		
E66	 N-xyclohexyl-2,4,6-trimetylbenzamit	2,86		
E67	 2-hydroxy-4-metyl-N-(4-metylxyclohexyl)benzamit	2,98		
E68	 N-(heptan-4-yl)-3-(triflometyl)benzamit	3,03	0,33	

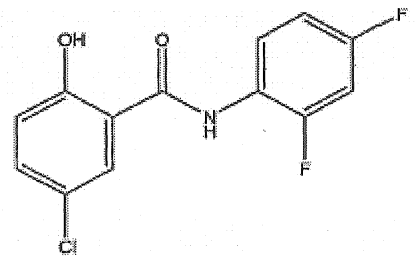
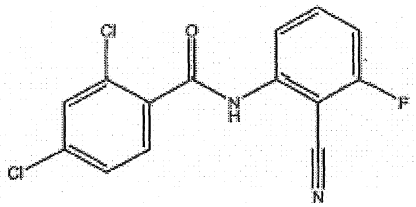
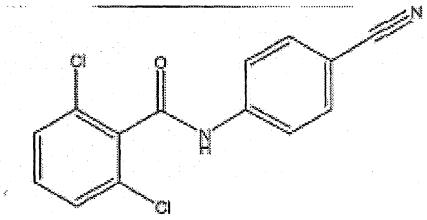
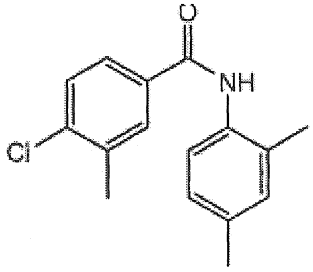
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E69	 2,3,5,6-tetraflo-N-isobutyl-4-metylbenzamit	3,19		
E70	 2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(5-metylhexan-2-yl)benzamit	3,2		
E71	 N-(2-metylxyclohexyl)benzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-carboxamit	3,33		
E72	 2-hydroxy-3-metoxy-N-(4-metylxyclohexyl)benzamit	3,35		

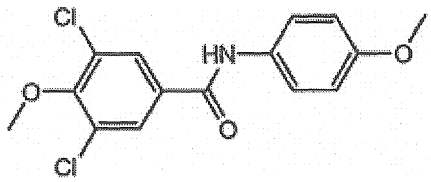
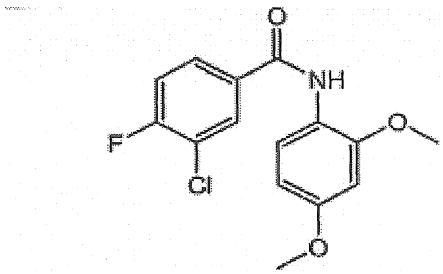
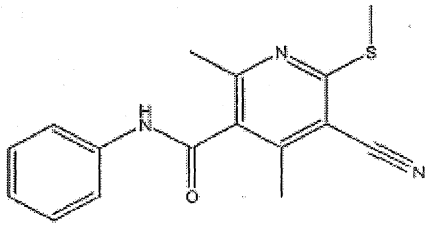
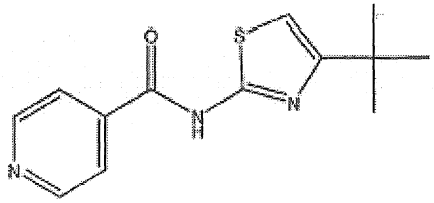
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E73	 (1,3,3-trimetyl-bixyclo[2,2,1]hept-2-yl)-amit của axit thiophen-2-carboxylic	3,36		
E74	 N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-2-(perflophenyl)axetamit	3,62		
E75	 2,3-diclo-N-(pentan-3-yl)benzamit	3,78		
E76	 2,3-diclo-N-(2,3-dimetylxyclohexyl)benzamit	3,99		

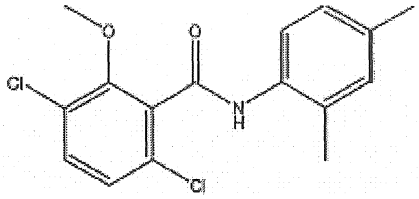
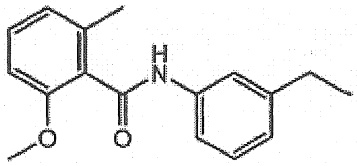
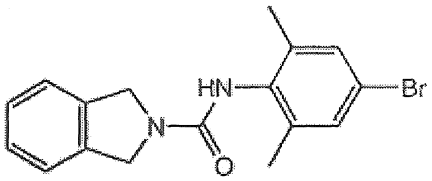
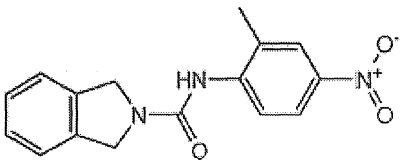
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E77	 N-(2,3-dimetylxyclohexyl)-2,5-diflobenzamit	4,11		
E78	 (2-metyl-xyclohexyl)-amit của axit 4,5-diclo-isothiazol-3-carboxylic	4,24	8,51	
E79	 N-(2,4-dimetylpentan-3-yl)-2,6-dihydroxybenzamit	4,28		
E80	 3-clo-2-metyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	4,29		

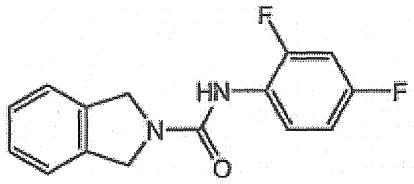
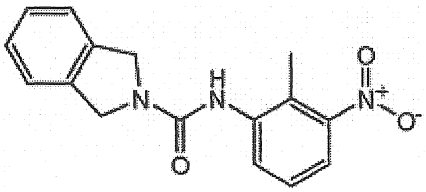
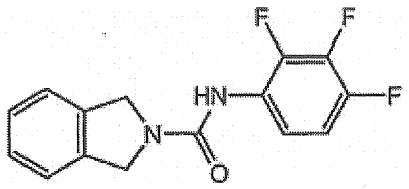
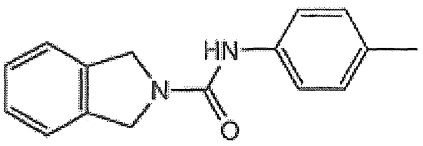
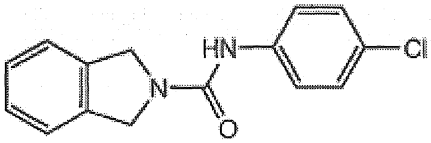
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E81	 3,4-diflo-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	4,37		6,98
E82	 3,5-dimetyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit	4,48		
E83	 N-(4-etoxyphenetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit	4,68		
E84	 3,6-diclo-N-(2-flophenyl)-2-metoxybenzamit	0,83		16,51

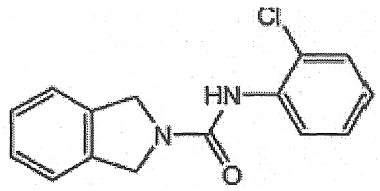
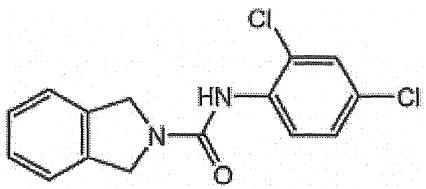
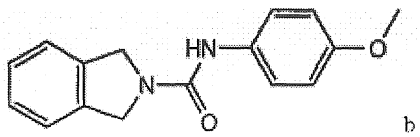
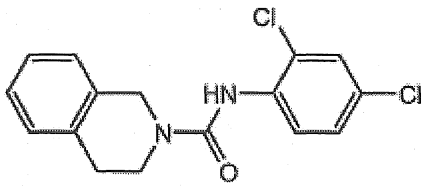
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E85	 N-(2-clo-4,6-dimetoxy-phenyl)-3-triflometyl-benzamit	1,42		
E86	 3,5-diclo-N-(2,4-dimetylphenyl)-4-metoxybenzamit	1,48		
E87	 3-clo-4-flo-N-(5-triflometyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamit	1,55		
E88	 3,5-diclo-4-metoxy-N-o-tolylbenzamit	1,84		

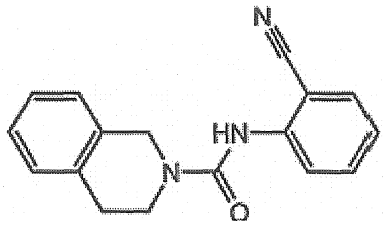
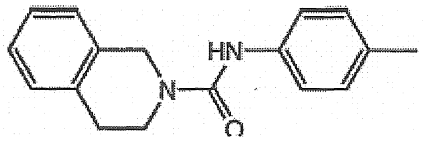
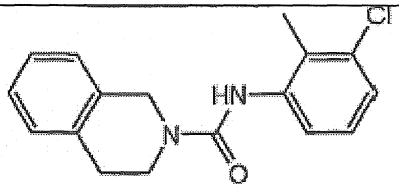
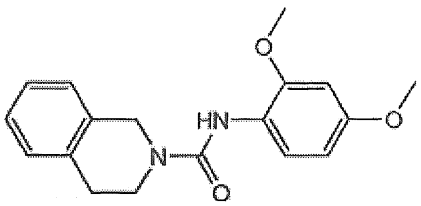
Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E89	 5-clo-N-(2,4-diflo-phenyl)-2-hydroxy-benzamit	2,56		
E90	 2,4-diclo-N-(2-xyano-3-flo-phenyl)-benzamit	2,71		
E91	 2,6-diclo-N-(4-xyano-phenyl)-benzamit	2,74		
E92	 4-clo-N-(2,4-dimetylphenyl)-3-metylbenzamit	2,74		

Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E93	 3,5-diclo-4-metoxy-N-(4-metoxyphenyl)benzamit	3,24		
E94	 3-clo-N-(2,4-dimetoxyphenyl)-4-flobenzamit	3,56		
E95	 5-Xyano-2,4-dimetyl-6-metylsulfanyl-N-phenyl-nicotinamit	3,58		
E96	 N-(4-tert-Butyl-thiazol-2-yl)-isonicotinamit	3,73		

Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E97	 3,6-diclo-N-(2,4-dimetyl-phenyl)-2-metoxy-benzamit	4,25		
E98	 N-(3-etylphenyl)-2-metoxy-6-metylbenzamit	4,63		
E99	 N-(4-bromo-2,6-dimetylphenyl)isoindolin-2-carboxamit	0,93		
E100	 N-(2-metyl-4-nitrophenyl)isoindolin-2-carboxamit	1,3		

Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E101	 N-(2,4-diflophenyl)isoindolin-2-carboxamit	1,37		
E102	 N-(2-metyl-3-nitrophenyl)isoindolin-2-carboxamit	2,01		
E103	 N-(2,3,4-triflophenyl)isoindolin-2-carboxamit	2,58		
E104	 N-p-tolylisoindolin-2-carboxamit	3,05		
E105	 N-(4-clophenyl)isoindolin-2-carboxamit	3,4		

Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E106	 N-(2-clophenyl)isoindolin-2-carboxamit	3,85		
E107	 N-(2,4-diclophenyl)isoindolin-2-carboxamit	4,15		
E108	 N-(4-metoxyphenyl)isoindolin-2-carboxamit	4,99		
E109	 N-(2,4-diclophenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit	2,34		

Bảng E – Các amit tăng cường vị ngọt				
Hợp chất số	Hợp chất	EC_{50} vị ngọt, μM	EC_{50} umami, μM	Tỷ lệ Umami EC_{50}
E110	 N-(2-xyanophenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit	2,5		
E111	 N-p-tolyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit	4,27		
E112	 N-(3-clo-2-metylphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit	4,33		
E113	 N-(2,4-dimetoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit	4,44		

Xác định vị ngọt và mức độ tăng vị ngọt bằng nhóm người thử nghiệm

Mục đích: Để kiểm tra độ đậm của các vị khác nhau và vị lạ của hợp chất thử nghiệm và để xác định nồng độ tối đa của hợp chất thử nghiệm không gây ra đặc trưng hoặc vị lạ không mong muốn.

Mô tả chung về thử nghiệm: các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm (thường là dung dịch trong nước có nồng độ hợp chất thử nghiệm là 1, 3, 10, và 30uM; và tùy ý có nồng độ 50μM và/hoặc 100μM) được những người đã qua đào tạo nếm riêng rẽ và đánh giá độ đậm của một số đặc trưng vị. Hợp chất thử nghiệm cũng có thể được nếm vị khi được hòa tan trong dung dịch "chất có vị chính".

Quy trình thử nghiệm: Một lượng thích hợp của hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong nước, thông thường nước này còn chứa 0,1% etanol để dễ phân tán hợp chất trong dung dịch nước gốc. Nếu thích hợp, hợp chất thử nghiệm cũng có thể được hòa tan trong dung dịch trong nước chứa "chất có vị chính" (ví dụ, 4% sucroza, 6% sucroza, 6% fructoza/glucoza, hoặc 7% fructoza/glucoza, ở độ pH=7,1 hoặc 2,8).

Năm người được tham gia vào thử nghiệm vị sơ bộ. Những người này có khả năng nếm các đặc trưng vị cần thiết, và được đào tạo cách sử dụng thang giá trị được gán (Labeled Magnitude Scale: LMS) từ 0 (độ ngọt vừa đủ có thể phát hiện được) đến 100 (độ ngọt nhất có thể tưởng tượng được). Những người này cố nhịn ăn hoặc uống (trừ uống nước) trong thời gian ít nhất 1 giờ trước khi thử nghiệm. Họ ăn bánh quy và súc miệng bốn lần bằng nước để làm sạch miệng trước khi thử nghiệm vị.

Các dung dịch trong nước được chia theo các phần có thể tích 10ml vào các cốc mẫu 1 aoxơ (28,35g) và cho người thử nghiệm nếm ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu chứa hợp chất thử nghiệm hòa tan trong chất có vị chính thích hợp (ví dụ, 4% sucroza, 6% fructoza, hoặc 6% fructoza/glucoza, thường ở độ pH=7,1) ở các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm cũng có thể được cho người thử nghiệm nếm. Người thử nghiệm cũng nếm mẫu đối chứng chứa chất có vị chính (ví dụ, sucroza, fructoza, hoặc fructoza/glucoza, thường ở độ pH=7,1) ở các nồng độ khác nhau để so sánh.

Người thử nghiệm nếm các dung dịch này, bắt đầu từ nồng độ thấp nhất, và đánh giá độ đậm của các đặc trưng của vị ngọt, vị mặn, vị chua, vị đắng, vị ngon (umami), và vị lạ khác theo thang giá trị được gán (LMS). Người thử nghiệm súc

miệng ba lần bằng nước giữa các lần nếm. Nếu một nồng độ cụ thể tạo ra đặc trưng hoặc hoặc vị lạ không mong muốn thì sẽ không tiến hành nếm các dung dịch có nồng độ cao hơn nữa. Sau một thời gian nghỉ, người thử nghiệm nếm dung dịch chứa chất có vị chính (ví dụ, 4% sucroza, 6% fructoza, hoặc 6% fructoza/glucoza, thường ở độ pH=7,1) mà không chứa hợp chất thử nghiệm. Sau đó, dung dịch chứa chất có vị chính và hợp chất thử nghiệm được nếm theo thứ tự nồng độ tăng dần. Nếu cần, dung dịch chứa chất có vị chính có thể được nếm lại để so sánh với dung dịch chứa chất có vị chính + hợp chất thử nghiệm. Những người thử nghiệm được phép thảo luận với nhau.

Nồng độ tối đa của hợp chất thử nghiệm không tạo ra đặc trưng hoặc vị lạ khó chịu là nồng độ cao nhất mà hợp chất này sẽ được thử trong các thử nghiệm cảm quan tiếp theo. Để khẳng định kết quả của thử nghiệm sơ bộ, thử nghiệm này có thể được lặp lại với một nhóm thử nghiệm nhỏ khác.

Thử nghiệm định hình sơ bộ này thường là thử nghiệm đầu tiên được thực hiện với một hợp chất thử nghiệm mới. Tùy thuộc vào kết quả của thử nghiệm định hình sơ bộ mà các thử nghiệm định lượng bổ sung có thể được thực hiện để xác định thêm về hợp chất thử nghiệm.

Quy trình thử nghiệm vị ở người để xác định "mức độ khác so với mẫu so sánh"

Mục đích: để xác định mức độ khác nhau về độ ngọt của mẫu thử nghiệm chứa hợp chất thử nghiệm so với mẫu so sánh. Loại thử nghiệm này đòi hỏi nhóm đánh giá lớn hơn (thường là từ 15 đến 20 người) để có được số liệu có ý nghĩa thống kê.

Mô tả chung về thử nghiệm: một nhóm gồm 10 người hoặc trên 10 người nếm vị của hai dung dịch trong đó một mẫu là "mẫu đối chứng" (mẫu này thường không chứa hợp chất thử nghiệm và là chất được chấp thuận sử dụng hoặc là chất được hầu hết mọi người công nhận là an toàn (Generally Recognized As Safe: GRAS), tức là chất tạo ngọt) và một mẫu là "mẫu thử nghiệm" (mẫu này có thể chứa hoặc không chứa hợp chất thử nghiệm). Những người thử nghiệm sẽ đánh giá độ đậm của đặc trưng vị chính của mẫu thử nghiệm so với mẫu so sánh theo thang đánh giá từ -5 (độ ngọt kém hơn nhiều so với mẫu so sánh) đến +5 (độ ngọt cao hơn nhiều so với mẫu so sánh). Điểm số bằng 0 cho thấy mẫu thử nghiệm có độ ngọt bằng mẫu so sánh.

· Quy trình thử nghiệm:

Mười người hoặc trên mười người được tham gia vào thử nghiệm xác định "mức độ khác so với mẫu so sánh". Người thử nghiệm được làm quen trước với đặc trưng vị chính và được đào tạo cách sử dụng thang đánh giá -5 đến +5. Những người này cố nhịn ăn hoặc uống (trừ uống nước) trong thời gian ít nhất 1 giờ trước khi thử nghiệm. Họ ăn bánh quy giòn và tráng miệng bốn lần bằng nước cho sạch miệng.

Dung dịch thử nghiệm có thể bao gồm dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong nước, dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm và chất có vị chính (ví dụ, 4% sucroza, 6% sucroza, 6% fructoza, 6% fructoza/glucoza, hoặc 7% fructoza/glucoza, ở độ pH=7,1 hoặc 2,8), và các dung dịch chỉ chứa chất có vị chính để làm dung dịch so sánh.

Các mẫu chỉ chứa chất có vị chính mà không chứa hợp chất thử nghiệm được sử dụng để xác định xem nhóm đánh giá có đánh giá chính xác không, tức là mẫu so sánh được thử nghiệm so với chính nó (thử nghiệm mù) để xác định mức độ đánh giá chính xác của người đánh giá vào ngày thử nghiệm cho trước. Dung dịch được phân tán theo các thể tích 10ml vào các cốc mẫu 1 aoxơ (28,35g) và cho những người đánh giá nếm ở nhiệt độ trong phòng.

Người đánh giá trước hết nếm mẫu so sánh, ngay sau đó nếm mẫu thử nghiệm và đánh giá mức độ khác nhau về độ đậm của đặc trưng vị chính theo thang đánh giá mức độ khác so với mẫu so sánh (-5 đến +5). Tất cả các mẫu được nhổ ra. Những người đánh giá có thể nếm lại mẫu nhưng chỉ có thể sử dụng lượng mẫu cho trước. Người đánh giá phải súc miệng ít nhất hai lần bằng nước giữa hai mẫu. Có thể cần phải ăn bánh quy giòn giữa hai mẫu tùy thuộc vào các mẫu được nếm.

Điểm số của mỗi mẫu thử nghiệm được tính trung bình giữa những người đánh giá và tính sai số chuẩn. Mức độ chính xác của nhóm đánh giá có thể được xác định bằng cách sử dụng điểm số của thử nghiệm so sánh mù. Phép phân tích phương sai (ANOVA) và phép thử so sánh đa biến (như phép thử xác định mức sai khác có ý nghĩa trung thực (Tukey's Honestly Significant Difference) có thể được sử dụng để xác định sự khác nhau giữa các cặp mẫu với điều kiện mẫu so sánh là như nhau trong tất cả các thử nghiệm. Nếu cặp mẫu thử nghiệm giống nhau được thử nghiệm trong một đợt thử nghiệm khác thì phép thử t- Student (cặp đôi, hai

đuôi; alpha = 0,05) có thể được sử dụng để xác định sự khác nhau bất kỳ trong việc đánh giá giữa các thử nghiệm.

Nhiều chất tạo ngọt so sánh khác nhau được sử dụng để xác định mức độ làm tăng vị ngọt. Ví dụ, để thử nghiệm hợp chất (R)-3-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)isoxazol-4-carboxamit, mẫu so sánh chứa 4% sucroza được sử dụng, mẫu này có độ ngọt cao hơn so với độ ngọt ngưỡng (tức là 2% sucroza), và độ ngọt trong vùng cảm nhận vị ngọt trong đó người thử nghiệm nhạy cảm nhất với những thay đổi nhỏ về khả năng cảm nhận vị ngọt. Để thử hợp chất 2,3,5,6-tetraflo-4-metyl-N-(2-metylxyclohexyl)benzamit, hỗn hợp fructoza:glucoza theo tỷ lệ 50:50 được sử dụng làm mẫu so sánh để giống hơn với dung dịch xiro ngô có hàm lượng fructoza cao thường dùng trong ngành công nghiệp nước giải khát. Hỗn hợp 6% fructoza/glucoza được chứng minh là có vị ngọt gần bằng vị ngọt của dung dịch 6% sucroza, nồng độ này nằm trong khoảng mà những người thử nghiệm nhạy cảm với những thay đổi nhỏ về khả năng cảm nhận vị ngọt. Sau khi tiến hành thử nghiệm ban đầu với hỗn hợp 6% fructoza/glucoza ở độ pH=7,1 thì chuyển sang các thử nghiệm đánh giá tính năng của hợp chất trong sản phẩm nguyên mẫu gần giống với nước giải khát cola hơn, tức là có nồng độ chất tạo ngọt cao hơn và ở độ pH thấp hơn.

Kết quả của một số thử nghiệm về vị của hợp chất amit có vị ngọt theo sáng chế ở người trong các chế phẩm trong nước tương tự các chế phẩm đồ uống có ga được thể hiện trong Bảng F dưới đây.

Bảng F. Kết quả của thử nghiệm về vị ngọt

Hợp chất số	Thành phần của dung dịch	độ pH	Dung dịch có vị ngọt tương đương cảm nhận được
174	50µM hợp chất 174 + 4% sucroza	*	6% sucroza
171	30µM hợp chất 171 + 6% fructoza/glucoza	*	ngọt hơn dung dịch 6% fructoza/glucoza nhưng không ngọt bằng dung dịch 8% fructoza/glucoza

170	30μM hợp chất 170 + 6% fructoza/glucoza	7,1	ngọt hơn dung dịch 6% fructoza/glucoza nhưng không ngọt bằng dung dịch 8% fructoza/glucoza
162	10uM hợp chất 162 + 6% fructoza/glucoza	7,1	Ngọt hơn hoặc ngọt bằng dung dịch 8% fructoza/glucoza
162	10μM hợp chất 162 + 7% fructoza/glucoza	2,8	ngọt hơn hoặc bằng dung dịch 9% fructoza/glucoza
168	30μM hợp chất 168 + 6% fructoza/glucoza	7,1	ngọt bằng dung dịch 8% fructoza/glucoza
163	10μM hợp chất 163 + 6% fructoza/glucoza	7,1	ngọt hơn dung dịch 6% fructoza/glucoza nhưng không ngọt bằng dung dịch 8% fructoza/glucoza

* Độ pH của các dung dịch nước này là không được xác định hoặc không được kiểm soát.

Ví dụ 176

Chế biến xúp bằng cách sử dụng dung dịch gốc chứa etanol

.Hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng cách sử dụng etanol tinh khiết (200 proof etanol) tới nồng độ cần thiết 1000x trong xúp. Hợp chất này có thể được siêu âm và gia nhiệt (nếu ổn định) để đảm bảo hoà tan hoàn toàn hợp chất trong etanol. Xúp canh thang được điều chế bằng cách cho 6g canh thang rau vào 500ml nước nóng trong bát thuỷ tinh hoặc bát gốm. Nước được đun nóng tới 80^{0}C. Nồng độ MSG trong canh thanh hoà tan là 2,2g/l và không bổ sung IMP. Sau khi canh thang hoà tan, dung dịch etanol gốc được thêm vào xúp gốc. Để thu được 500ml xúp, 0,5ml dung dịch etanol 1000x được thêm vào để đạt được nồng độ etanol cuối bằng 0,1%. Nếu etanol làm ảnh hưởng tới vị của xúp thì dung dịch etanol gốc có nồng độ cao hơn có thể được điều chế miễn là hợp chất tan được.

Ví dụ 177

Chế biến khoai tây rán

Hỗn hợp muối và hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng cách trộn hợp chất với muối sao cho khi thêm 1,4% trọng lượng hỗn hợp muối này vào khoai tây rán sẽ tạo ra nồng độ hợp chất cần thiết. Để thu được khoai tây rán chứa hợp chất với nồng độ cuối 1ppm, 7mg hợp chất được trộn với 10g muối. Hợp chất được nghiền cùng với muối bằng cách sử dụng cối và chày và hợp chất và muối được trộn kỹ. Các lát khoai rán được làm vỡ thành các miếng nhỏ đều nhau bằng máy trộn. Cứ 98,6g khoai tây rán thì cho thêm 1,4g hỗn hợp muối. Các miếng khoai rán này trước hết được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 50 giây hoặc cho tới khi khoai tây rán nóng lên. Tiếp đó, các miếng khoai này được bày lên tấm lá nhôm rộng. Hỗn hợp muối được rải đều trên các miếng khoai. Tiếp đó, các miếng khoai này được cho vào túi chất dẻo đảm bảo rằng toàn bộ lượng muối được cho vào túi. Sau đó, hỗn hợp muối và khoai rán này được lắc để đảm bảo muối bám đều trên miếng khoai rán.

Ví dụ 178

Làm bánh quy

Hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng cách sử dụng etanol tuyệt đối (200 proof ethanol) tới nồng độ 1000x cần thiết trong sản phẩm. Hợp chất này có thể được siêu âm và gia nhiệt (nếu cần) để đảm bảo hoà tan hoàn toàn hợp chất trong etanol. Dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế được trộn với các hợp phần dạng lỏng khác (tức là nước, trứng, và hương liệu) cho đến khi trộn đều. Hỗn hợp này được trộn với chất nhũ hoá khô như lexithin và trộn tiếp với dầu soctening. Dầu soctening này được trộn với các thành phần khô (tức là bột mì, đường, muối, bột cacao) đã được trộn kỹ. Bột nhào này được chia thành các phần nhỏ trên tấm nướng, và được nướng ở nhiệt độ cần thiết cho tới khi chín.

Ví dụ 179

Chế biến nước ép

Hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng cách sử dụng etanol tuyệt đối tới nồng độ 1000x cần thiết trong nước ép. Hợp chất này được trộn tiếp với rượu có vị tự nhiên và/hoặc nhân tạo để tạo ra "chất có vị chính". Chất có vị chính này được trộn với một phần nước ép đậm đặc để đảm bảo phân tán đồng nhất. Phần nước ép đậm đặc còn lại được pha loãng bằng nước và trộn. Chất tạo ngọt như xiro ngô có

hàm lượng fructoza cao (HFCS: High Fructoza Corn Syrup), aspartam, hoặc sucraloza, được trộn vào. Cuối cùng, hỗn hợp chất có vị/hợp chất được thêm vào và trộn đều.

Ví dụ 180

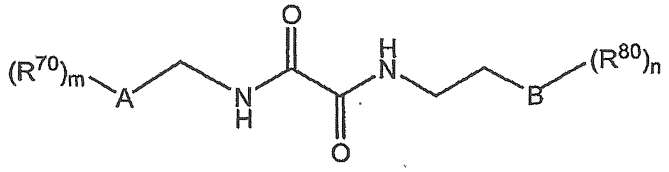
Nước ép cà chua có nêm gia vị hoặc hỗn hợp Mary màu đỏ

Hợp chất theo sáng chế được thêm dưới dạng hợp phần khô vào hỗn hợp gia vị và trộn đều. Hỗn hợp gia vị được phân tán vào một phần bột cà chua, trộn đều và bột thu được được trộn tiếp vào phần bột cà chua còn lại. Tiếp đó, bột này được pha loãng bằng nước. Sau đó, có thể xử lý ở nhiệt độ cao trong thời gian ngắn.

Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng các thay đổi và cải biến khác nhau theo sáng chế có thể được thực hiện mà không đi chệch khỏi phạm vi của sáng chế. Các phương án khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này khi xem Bản mô tả và phần thực hiện sáng chế được bộc lộ trong đó. Phần mô tả và ví dụ thực hiện sáng chế cần được coi là chỉ để minh hoạ sáng chế, phạm vi đúng của sáng chế được thể hiện trong các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất oxalamit, trong đó hợp chất này có công thức:



trong đó

A là aryl được thế hoặc vòng heteroaryl gồm có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng;

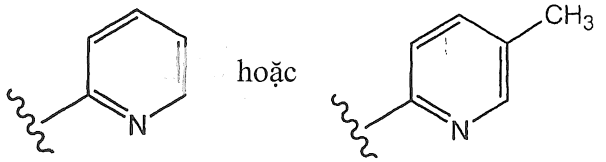
B là heteroaryl năm cạnh hoặc sáu cạnh;

m bằng 1, 2, hoặc 3 và n bằng 1, 2, hoặc 3;

mỗi nhóm R^{70} và R^{80} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, flo, clo, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $COOCH_3$, SCH_3, SEt, metyl, etyl, isopropyl, vinyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, và triflometoxy, hoặc hai nhóm R^{70} cùng nhau tạo thành vòng metylendioxy; hoặc muối ăn được của nó.

2. Hợp chất oxalamit theo điểm 1, trong đó B là vòng pyridyl.

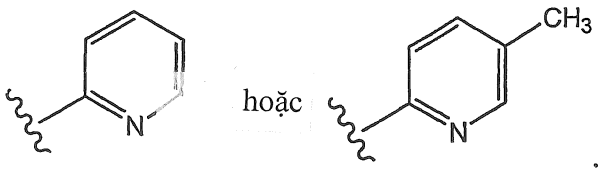
3. Hợp chất oxalamit theo điểm 1, trong đó gốc pyridyl-R^{80} có công thức:



4. Hợp chất oxalamit theo điểm 1, trong đó A là vòng phenyl.

5. Hợp chất oxalamit theo điểm 4, trong đó B là vòng pyridyl.

6. Hợp chất oxalamit theo điểm 4, trong đó gốc pyridyl-R^{80} có công thức:



7. Hợp chất oxalamit theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N1-(2-metoxy-4-metylbenzyl)-N2-(2-(5-metylpyridin-2-yl) etyl) oxalamit,

N1-(2-metoxy-4-metylbenzyl)-N2-(2-(pyridin-2-yl)etyl) oxalamit,

N1-(2, 4-dimetoxybenzyl)-N2-(2-(5-metylpyridin-2-yl)etyl) oxalamit,

N1-(2, 4-dimetylbenzyl)-N2-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit,

N1-(2, 4-dimetoxybenzyl)-N2-(2-(pyridin-2-yl)etyl) oxalamit, và

N-(2,3-dimetoxybenzyl)-N'-(2-(pyridin-2-yl)etyl)oxalamit;

hoặc muối ăn được của nó.