

(19)



(10) **LT 2000 027 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2000 027**

(51) Int. Cl. (2006): **A23L 1/236**
C07K 5/00

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 04 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 12 27**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/18900**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 09 11**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 04 06**

(30) Prioritetas: **058507, 1997 09 11, US**

(71) Pareiškėjas:

**THE NUTRASWEET COMPANY, 200 World Trade Center, Merchandise Mart,
Suite 900, Chicago, IL 60654, US**

(72) Išradėjas:

Indra PRAKASH, US
Zhi GUO, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

—

(54) Pavadinimas:

**N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-alfa-aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su
saldikliais**

(57) Referatas:

Aprašomi dipeptidiniai saldikliai, kurie yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-alfa-aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su saldikliais, atvaizduojamos formule (I), kurioje Xm- yra konjuguota bazė, gaunama deprotonuojant rūgštinį saldiklį, geriausia sachariną, acesulfamą, ciklamo rūgštį arba glicirizo rūgštį; o m=n. Taip pat aprašomas skystas, mažai kaloringas saldiklis, į kurį įeina tokios druskos.

N-[N-(3,3-DIMETILBUTIL)-L- α -ASPARTIL]-L-FENILALANINO 1-METILO ESTERIO DRUSKOS SU SALDIKLIAIS

IŠRADIMO KILMĖ

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais saldikliais. Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su N-alkilinto aspartamo darinio - N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio - t.y. neotamo druskomis su saldikliais. Šis išradimas taip pat yra susijęs su skystu, mažai kaloringu saldikliu, į kurį įeina tokios druskos su saldikliais.

Giminingos technikos lygis

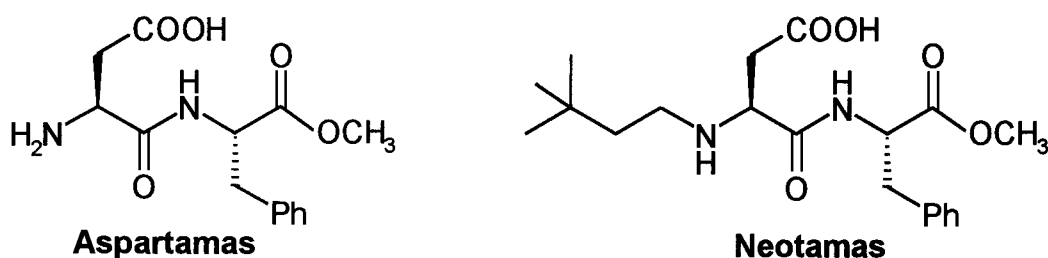
Yra žinoma, kad įvairūs N-pakeisti aspartamo dariniai, tokie kaip aprašyti U.S. patente Nr. 5.480.668, yra naudingi kaip saldinimo agentai. Konkrečiau, yra žinoma, kad N-alkilintas aspartamo darinys - N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris - yra ypatingai stiprus saldinimo agentas, nes buvo aprašyta, kad jo saldinimo geba, skaičiuojant pagal masę, yra mažiausiai 50 kartų didesnė už aspartamo ir maždaug 10000 kartų didesnė už cukraus.

Kadangi saldinimo agentai yra dažnai naudojami vandeniniuose tirpaluose ir gėrimuose, jų komerciniam pritaikymui yra svarbu, kad jie turėtų priimtina ištirpimo greitį ir efektyvų tirpumą. U.S. patente Nr. 4.031.258 aprašomos kai kurios neorganinės dipeptidinių saldiklių druskos, kurios turi padidintą ištirpimo greitį ir didesnį tirpumą. Europos patentinėje paraiškoje Nr. EP 768.041 ir Ispanijos patente 85-547855 aprašomos druskos, susidariusios tarp aspartamo ir rūgščiųjų saldinančių junginių, tokių kaip sacharinas, ciklamo rūgštis ir acesulfamas. Teigiama, kad tokios druskos su saldikliais turi pagerintą, panašų į cukraus skonį. Tačiau N-[N-(3,3-

dimetilbutil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos nėra aprašytos arba pasiūlytos nei viename literatūros šaltinyje.

Yra žinoma, kad fizikinės savybės, o taip pat ir aspartamo bei kitų peptidų stabilumas gali būti keičiamas paverčiant juos jų druskomis. Tai yra aprašyta, pavyzdžiui, U.S. patentuose Nr.Nr. 4.031.258 ir 4.153.737. U.S. patente Nr. 4.153.737 taip pat aprašomas koncentruotas skystas mažo kaloringumo saldiklis.

Tačiau, struktūriniu požiūriu N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris ir aspartamas skiriasi tuo, kad N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteryje prie aminogrupės azoto kaip pakaitas yra didelio tūrio neoheksilas.



Šis struktūros skirtumas duoda dramatinį šių junginių fizikinių ir cheminių savybių skirtumą. Pavyzdžiui, N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio lydymosi temperatūra yra 80 °C, o aspartamo 248 °C. Be to, N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris turi daug didesnį tirpumą organiniuose tirpikliuose nei aspartamas ir daug mažesnį tirpumą vandenyje. Taip pat žinoma, kad N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris turi didesnį stabilumą nei aspartamas tam tikro pH sąlygomis, kaip aprašyta U.S. patente Nr. 5.480.688. Išreikštas saldumų skirtumas tarp abiejų junginių yra dar vienas jų cheminio skirtingumo įrodymas.

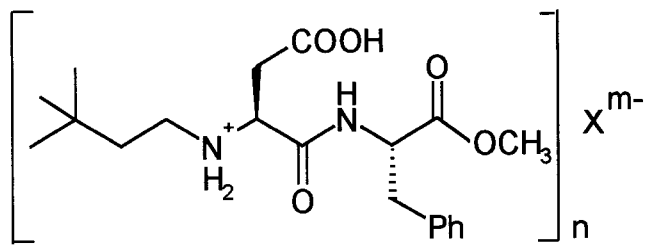
Be to, yra žinoma, kad pirminė aminogrupė, tokia kaip aspartamo (pK_a 7,7) paprastai turi kitokį pK_a nei antrinė aminogrupė, tokia kaip N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (pK_a 8,1). Be to, yra žinoma, kad aminorūgšties pK_a turi svarbią įtaką taikant ją maistui (Labuza,

T.P. and Basisier, M.W., 1992, "Physical Chemistry of Foods", H.G. Schwartzber and R.W. Hartel (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York). Taip pat yra gerai žinoma, kad antrinė aminogrupė negali sudaryti Šifo bazių tipo junginių su karboniliniais junginiais, o pirminė aminogrupė gali. Be to, N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris demonstruoja fiziologiškai skirtingą elgseną nei aspartamas, kas matosi iš labai didelių jų saldumo skirtumų. Šie skirtumai aiškiai rodo, kad vieno iš jų charakteristikų ir savybių negalima numatyti remiantis kito savybėmis.

Nors N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris yra labai stiprus saldiklis, jis yra nelabai gerai tirpus vandenyje ir gali sukelti dulkėjimo problemas. Taip pat būtų pageidautina pakeisti ir pagerinti N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio skonio savybes, kad būtų galima jį pritaikyti speciniam vartojimui. Todėl reikalingi N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio dariniai, kurie turėtų pagerintą skonį, greitai ištirptų ir turėtų gerą tirpumą vandeninėse sistemose, ir būtų galima išvengti dulkėjimo problemų, dažnai sutinkamų turint reikalo su smulkiais milteliais. Sudarant druskas su rūgštiniais saldikliais galima tikėtis, kad bus gaunamos tokios savybės.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra susijęs su dipeptidiniais saldikliais, kurie yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su saldikliais, pasižyminčios greito ištirpimo ir gero tirpumo savybėmis vandeninėse sistemose. Konkrečiau, šio išradimo N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su saldikliais yra atvaizduojamos formule:



kurioje X^{m-} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš konjuguotų bazių, gaunamų deprotonuojant rūgštinius saldikius, geriausia sachariną, acesulfamą, ciklamo rūgštį arba glicirizo rūgštį; o $m=n$. Šis išradimas taip pat yra susijęs su mažai kaloringu saldikliu, turinčiu šio išradimo druskų.

TRUMPAS BRĖŽINIO APRAŠYMAS

Ši figūra yra grafikas, palyginantis N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ištirpimo greitį vandenyje, gaunant 0,05 % pagal masę tikslinę koncentraciją, ekvivalentinę neotamo koncentracijoms, t.y. kad kiekvienu atveju neotamo koncentracija būtų ta pati, su N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio acesulfamo ir ciklamato druskų greičiais.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas yra skirtas N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskoms su saldikliais, t.y. neotamo druskoms su saldikliais. Dėl didesnio aiškumo U.S. patentas Nr. 5.480.668, U.S. patentas Nr. 5.510.508 ir U.S. patentas Nr. 5.728.862, kurie aprašo N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio gavimą, čia įdedami kaip literatūros šaltiniai. Taigi, pradinę medžiagą nesunkiai gali pagaminti specialistas per daug neeksperimentuodamas.

Šio išradimo druskos su saldikliais gali būti gaunamos sudedant N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterį ir rūgštinį saldiklį į tokį tirpiklio kiekį, kad ištirptų ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-

fenilalanino 1-metilo esteris, ir rūgštinis junginys, o po to maišant tokį laikotarpį, kad susidarytų druska. Tinkamais tirpikliais yra etanolis, metanolis, acetonas, acetonitrilas, etilacetatas, vanduo ir t-butilmetileteris. Produktas (druska) gali būti išgaunamas nugarinant tirpiklį vakuume. Šis produktas taip pat gali būti išgaunamas gautą tirpalą liofilizuojant arba išdžiovinant išpurškimo būdu. Šios druskos taip pat gali būti pagaminamos pridedant rūgšties (tokios kaip vandenilio chlorido rūgštis, sulfato rūgštis arba fosfato rūgštis) į N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ir rūgštinio saldiklio druskos (tokios kaip sacharino natrio druska, acesulfamo-K kalio druska arba natrio ciklamatas) suspensiją tirpiklyje, kaip antai vandenyje arba alkoholyje. Šiomis sąlygomis pagamintos N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su saldikliais nerodo jokios racemizacijos.

Šio išradimo druskoms su saldikliais gauti naudojami rūgštiniai junginiai-saldikliai paprastai yra pasirenkami iš junginių-saldiklių, kurie turi daug mažesnės pK_a nei N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio aminogrupės pK_a , kad susidarytų norima druska. Tokiais junginiais yra, pavyzdžiui, sacharinas, acesulfamas, cikloheksilsulfamo rūgštis (čia ir toliau ciklamo rūgštis) ir glicirizo rūgštis. X^{m-} , kaipo toks, yra anijoninė konjuguota bazė, gaunama deprotonuojant rūgštinį junginį.

Ypatingai tinkamos šio išradimo druskos su saldikliais yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ir rūgštinio saldiklio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš sacharino, acesulfamo, ciklamo rūgšties ir glicirizo rūgšties, druskos.

Manoma, kad šio išradimo druskos turi eilę geresnių savybių, lyginant su N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteriu. Konkrečiau, yra pagerintas tirpumas vandenyje ir labai padidintas šios kompozicijos ištirpimo greitis. Šios neotamo druskos su saldikliais yra saldžios. Taip pat manoma, kad šios druskos turi pagerintą skonį. Tokiu būdu, šios N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos bus ypatingai tinkamos gėrimų sistemoms, kadangi yra mažiau reikalingi papildomi metodai arba mechaninis paruošimas arba nebūtina imtis

priemonių, kad būtų gaunamas greitas ištirpimas, kuris yra pageidaujamas stalo saldikliams. Šio išradimo druskos gali būti sumaišomos su žinomais turį suteikiančiais agentais gaminant tabletes, miltelių pavidalo arba granuliuotus saldiklius naudojant specialistams gerai žinomus būdus. Kitas šio išradimo druskų privalumas yra tas, kad jos neturi dulkėjimo problemų, susijusių su N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteriu.

Šios druskos taip pat gali būti naudojamos skystam, mažo kaloringumo saldikliui pagaminti, ištirpinant didelę šio išradimo druskos su saldikliu koncentraciją vandeninėje arba alkoholinėje sistemoje, pvz. vandenyje, propilenglikolyje, vandens ir propilenglikolio mišinyje, etanolyje arba vandens ir etanolio mišinyje. Toks skystas, mažo kaloringumo saldiklis gali rasti pritaikymą tokiems maisto produktams kaip želatininiai saldieji patiekalai, vaisių skonio gėrimai, priedai košėms ir pyragaičiams, vaisių sultys, sirupai, prieskoniai mišrainėms, gardėsiai, gazuoti bealkoholiniai gėrimai, stalo saldikliai ir pan. Šios panaudojimo galimybės nėra apribojančios, kadangi kiti pritaikymai gali būti vaistai nuo kosulio, stiprinamieji vaistai ir pan. Vienas ypatingai naudingas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra skystas stalo saldiklis kaip pakaitalas cukrui ir kitiems žinomiems saldikliams. Šis skystas, mažai kaloringas saldiklis paprastai turėtų turėti iki maždaug 40 masės % N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos; jo koncentracija, žinoma, priklausys nuo norimo konkretaus panaudojimo.

Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti tam tikrų tinkamiausių šio išradimo įgyvendinimo variantų iliustracijai ir nereiškia išradimo apribojimo.

1 pavyzdys

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druska su acesulfamu

Acesulfamas (6,30 g, 0,0386 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (15,31 g, 0,0386 mol)) ištirpinami

metanolyje (100 ml) kambario temperatūroje; gaunamas skaidrus tirpalas. Didžioji dalis metanolio nugarinama rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį siurbį. Norimo produkto išeiga buvo 20,97 g. N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druska su acesulfamu (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 120 sekundžių (vizualinis stebėjimas).

Vandens kiekis (Karl Fisher): 1,81 %.

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{24}H_{35}N_3O_9S \cdot 0,55H_2O$: C, 52,27; H, 6,60; N, 7,62; S, 5,81; rasta: C, 52,55; H, 6,50; N, 7,64; S, 5,91.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 0,81 (s, 9H, t-butilas), 1,42 (m, 2H, $-CH_2-$), 1,89 (s, 3H, $CH_3-C=C$), 2,6-3,1 (m, 6H, $-CH_2-$), 3,62 (s, 3H, CH_3-O), 4,06 (m, 1H, $-CH-$), 4,59 (m, 1H, $-CH-$), 5,27 (s, 1H, $H-C=C$), 7,2-7,3 (m, 5H, fenilas).

2 pavyzdys

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druska su sacharinu

Sacharinas (7,62 g, 0,0416 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (16,42 g, 0,0416 mol) ištirpinami metanolyje (100 ml) kambario temperatūroje; gaunamas skaidrus tirpalas. Didžioji dalis metanolio nugarinama rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį siurbį. Norimo produkto išeiga buvo 23,30 g. Neo- α -aspartamo druska su sacharinu (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 120 sekundžių (vizualinis stebėjimas).

Vandens kiekis (Karl Fisher): 1,16 %.

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{27}H_{35}N_3O_8S \cdot 0,37H_2O$: C, 57,06; H, 6,34; N, 7,39; S, 5,64; rasta: C, 57,23; H, 6,30; N, 7,42; S, 5,69.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 0,80 (s, 9H, t-butilas), 1,42 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,5-3,1 (m, 6H, $-CH_2-$), 3,62 (s, 3H, CH_3-O), 4,05 (m, 1H, $-CH-$), 4,58 (m, 1H, $-CH-$), 7,1-7,7 (m, 9H, fenilas).

3 pavyzdys

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ciklamo rūgšties druska

Ciklamo rūgštis (7,33 g, 0,0409 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (16,22 g, 0,0409 mol)) ištirpinami metanolyje (100 ml) kambario temperatūroje; gaunamas skaidrus tirpalas. Didžioji dalis metanolio nugarinama rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį siurbį. Norimo junginio išeiga buvo 22,75 g. N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ciklamo rūgšties druska (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 120 sekundžių (vizualinis stebėjimas).

Vandens kiekis (Karl Fisher): 0,94 %.

Analizė: apskaičiuota pagal $C_{26}H_{43}N_3O_8S \cdot 0,29H_2O$: C, 55,47; H, 7,80; N, 7,46; S, 5,70; rasta: C, 55,68; H, 7,72; N, 7,48; S, 5,69.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 0,80 (s, 9H, t-butilas), 1,0-2,0 (m, 12H, $-CH_2-$), 2,5-3,1 (m, 7H, $-CH_2-$ ir $-CH-$), 3,62 (s, 3H, CH_3-O), 3,90 (m, 1H, $-CH-$), 4,57 (m, 1H, $-CH-$), 7,1-7,3 (m, 5H, fenilas).

1 palyginamasis pavyzdys

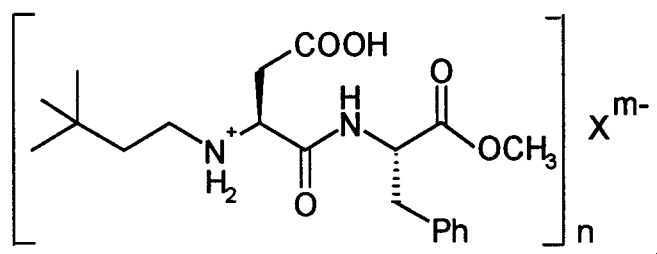
N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ištirpimas vandenyje

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (0,1-0,2 g) buvo tirpinamas vandenyje (100 ml). Junginys visiškai ištirpo per 5-8 minutes (vizualinis stebėjimas). Kad ištirptų 1,0 g N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio 100 ml vandens, reikia maždaug 45 minučių.

Specialistams bus suprantami kiti šio išradimo pakeitimai ir modifikacijos. Šis išradimas neturi būti apribotas kitkuo, išskyrus toliau duodamą apibrėžtį.

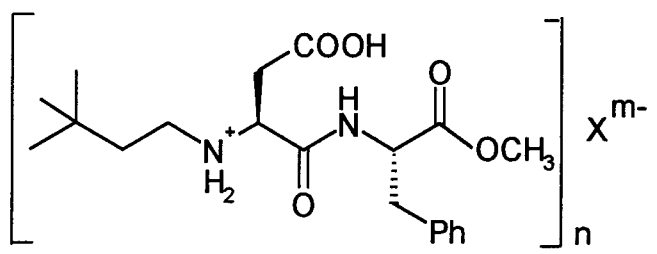
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druska, atvaizduojama formule:



kurioje X^{m-} yra konjuguota bazė, gaunama deprotonuojant rūgštinį saldiklį, o $m=n$.

2. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad n yra 1, 2 arba 3.
3. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad n yra 1, o X^{m-} yra konjuguota bazė, gauta deprotonuojant rūgštinį saldiklį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš sacharino, acesulfamo, ciklamo rūgšties ir glicirizo rūgšties.
4. Skysta, mažo kaloringumo saldiklio kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina dipeptido druska su saldikliu, atvaizduojama formule



kurioje X^{m-} yra konjuguota bazė, gaunama deprotonuojant rūgštinį saldiklį, o $m=n$, ištirpinta valgomame tirpiklyje arba tirpikliuose, esant jos koncentracijai iki maždaug 40 % nuo kompozicijos masę, duodanti didelės koncentracijos skystą, mažai kaloringą saldiklį.

5. Skystas, mažai kaloringas saldikis pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklis yra etanolis.
6. Skystas, mažai kaloringas saldikis pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n yra 1, o X^{m-} yra konjuguota bazė, gaunama deprotonuojant rūgštinį saldiklį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš sacharino, acesulfamo, ciklamo rūgšties ir glicirizo rūgšties.

Neotamo miltelių ištirpimo greičio priklausomybė nuo neotamo druskos su saldikliu

