

(19)



(10) **LT 2000 029 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2000 029**

(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/US98/18901**

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

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

(30) Prioritetas: **058508, 1997 09 11, US**

(71) Pareiškėjas:

**THE NUTRASWEET COMPANY, 2000 World Trade Center, Merchandise Mart,
Suite 900, Chicago IL 60654-1001, 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 kompleksai
su metalais**

(57) Referatas:

Aprašomi dipeptidiniai saldikliai, kurie yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-alfa-aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksai su metalais, atvaizduojami formule (I): kurioje Xp+ yra pasirinktas išgrupės, susidedančios iš Al3+, Fe2+, Fe3+, Ca2+, Mg2+ ir Zn2+; Yq- yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl-, SO42-, PO43- ir CH3COO-; x yra skaičius nuo 1 iki 4, o pn=qm. Taip pat aprašomas skystas, mažai kaloringas saldiklis, į kurį įeina tokie kompleksai su metalais.

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

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 kompleksais su metalais. Šis išradimas taip pat yra susijęs su skystu, mažai kaloringu saldikliu, į kurį įeina tokie kompleksai su metalais.

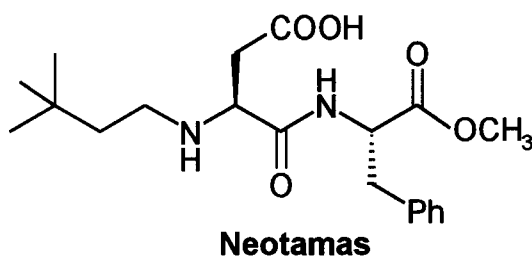
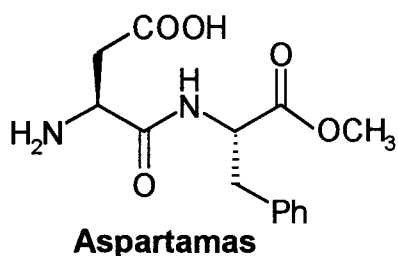
Giminingos technikos lygis

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. U.S. patente 4.448.716 aprašomi dipeptidinio saldiklio kompleksai su metalais, turintys padidintus ištirpimo greičius, geresnį tirpumą ir stabilumą. Tačiau N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris nėra aprašytas arba pasiūlytas.

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 dramatiškus šių junginių fizikinių ir cheminių savybių skirtumus. 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.

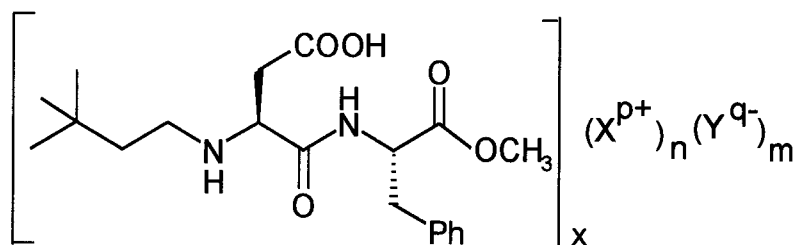
Be to, yra žinoma, kad pirminė aminogrupė, tokia kaip aspartamo (pK_a 7,7) paprastai turi kitokį pK_a nei antrinė aminogrupė, tokia kaip N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (pK_a 8,1). Be to, yra žinoma, kad aminorūgšties pK_a turi svarbią įtaką taikant ją maistui (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. Todėl yra reikalingi N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio dariniai, kurie greitai ištirptų ir turėtų gerą tirpumą vandeninėse sistemose, ir būtų galima išvengti dulkėjimo problemų, dažnai sutinkamų turint reikalo su smulkiais milteliais. Taip pat būtų pageidautina padidinti N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio stabilumą.

IŠRADIMO SANTRAUKA

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



kurioje $\text{X}^{\text{p}+}$ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} ir Zn^{2+} ; $\text{Y}^{\text{q}-}$ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} ,

HCOO^- ir CH_3COO^- ; x yra skaičius nuo 1 iki 4, o $p_n=q_m$. Šis išradimas taip pat yra susijęs su mažai kaloringu saldikliu, turinčiu šio išradimo kompleksų su metalais.

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 tikslią 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 kalcio chlorido ir cinko sulfato kompleksų greičiais.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas yra skirtas N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksams su metalais, t.y. neotamo kompleksams su metalais. 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 kompleksai su metalais gali būti gaunami sudedant N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterį ir metalo druską į tokį tirpiklio kiekį, kad ištirptų ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris, ir metalo druska, o po to maišant tokį laiko tarpą, kad susidarytų metalo kompleksas. Tinkamais tirpikliais yra vanduo, metanolis, etanolis, izopropanolis, butanolis, acetonas, acetonitrilas, tetrahidrofuranas, dimetilformamidas ir dimetilsulfoksidas. Produktas (metalo kompleksas) gali būti išgaunamas nugarinant tirpiklį vakuume. Šis metalo kompleksas taip pat gali būti išgaunamas gautą tirpalą liofilizuojant arba išdžiovinant išpurškimo būdu.

Metallų druskos, tinkamos šio išradimo kompleksams su metalais gaminti, yra bet kokios druskos, sudarytos tarp metalo katijono (X^{p+}), pasirinkto iš grupės, susidedančios iš Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} ir Zn^{2+} ; ir anijono (Y^{q-}), pasirinkto iš grupės, susidedančios iš Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $HCOO^-$ ir CH_3COO^- . Šios druskos turės formulę $(X^{p+})_n(Y^{q-})_m$, kurioje $pn=qm$, kad druska būtų elektriškai neutrali. Nebūtina, kad šio išradimo kompleksuose N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ir druskos santykis būtų 1:1; jis gali būti ir kitoks.

Ypatingai tinkami šio išradimo kompleksai su metalais yra kompleksai, sudaryti tarp kalcio chlorido, magnio chlorido, geležies(II) chlorido, aliuminio chlorido arba cinko chlorido ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio.

Šio išradimo kompleksai su metalais 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. Šie neotamo kompleksai su metalais yra saldaus skonio. Taip pat manoma, kad šie saldiklio kompleksai su metalais turės didesnį stabilumą. Tokiu būdu, šie N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksai su metalais bus ypatingai tinkami 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 kompleksų su metalais privalumas yra tas, kad jie neturi dulkėjimo problemų, susijusių su N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteriu.

Šie kompleksai su metalais taip pat gali būti naudojami skystam, mažo kaloringumo saldikliui pagaminti, ištirpinant didelę šio išradimo komplekso su metalu 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 komplekso su metalu; 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 kompleksas su kalcio chloridu

Kalcio chlorido dihidratas (3,23 g, 0,0220 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (8,72 g, 0,0220 mol)) ištirpinami 80 ml metanolio. Iš gauto skaidraus tirpalo nugarinama didžioji dalis metanolio rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį vakuuminį siurblį ir gaunamas norimas kompleksas (11,2 g). Šis kompleksas (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 120 sekundžių (vizualinis stebėjimas) ir per 140 sekundžių (spektrofotometrinis nustatymas).

2 pavyzdys

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksas su magnio chloridu

Magnio chlorido heksahidratas (6,80 g, 0,0334 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (13,26 g, 0,0334 mol) ištirpinami 100 ml metanolio. Iš gauto skaidraus tirpalo nugarinama didžioji dalis metanolio rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį vakuuminį siurbį ir gaunamas norimas kompleksas (17,7 g). Šis kompleksas (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 120 sekundžių (vizualinis stebėjimas).

3 pavyzdys

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksas su cinko sulfatu

Cinko sulfato heptahidratas (8,86 g, 0,0308 mol) ir N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (12,21 g, 0,0308 mol) ištirpinami 120 ml metanolio. Iš gauto skaidraus tirpalo nugarinama didžioji dalis metanolio rotoriniu garintuvu 33 °C temperatūroje nedideliame vakuume. Likęs tirpiklis nugarinamas naudojant mechaninį vakuuminį siurbį ir gaunamas norimas kompleksas (17,2 g). Šis kompleksas (0,2 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 140 sekundžių (vizualinis stebėjimas), ir per 180 sekundžių (spektrofotometrinis nustatymas).

1 palyginamasis pavyzdys

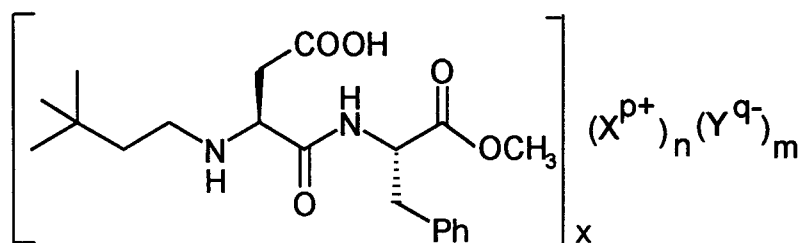
N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ištirpimas vandenyje

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 ištirtų 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

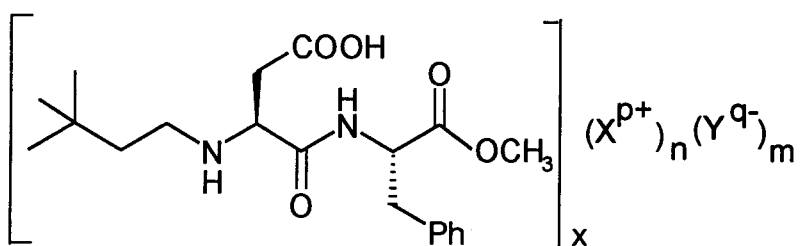
1. N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio kompleksas su metalu, atvaizduojamas formule:



kurioje X^{p+} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} ir Zn^{2+} ; Y^{q-} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} ir CH_3COO^- ; x yra skaičius nuo 1 iki 4, o $pn=qm$.

2. Kompleksas su metalu pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $(X^{p+})_n(Y^{q-})_m$ yra kalcio chloridas, magnio chloridas, geležies(II) chloridas, aliuminio chloridas arba cinko sulfatas.

3. Skysta, mažo kaloringumo saldiklio kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad j ją įeina dipeptidinio saldiklio kompleksas su metalu, atvaizduojamas formule



kurioje X^{p+} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} ir Zn^{2+} ; Y^{q-} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} ir CH_3COO^- ; x yra skaičius nuo 1 iki 4, o $pn=qm$, ištirpintas valgomame tirpiklyje arba tirpikliuose, esant jo koncentracijai iki maždaug 40 % nuo kompozicijos masę, duodanti didelės koncentracijos skystą, mažai kaloringą saldiklį.

4. Skystas, mažai kaloringas saldikis pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad tirpiklis yra etanolis, propilenglikolis, vanduo, etanolis/vanduo
arba propilenglikolis/vanduo.
5. Skystas, mažai kaloringas saldikis pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad $(X^{p+})_n(Y^{q-})_m$ yra kalcio chloridas, geležies(II) chloridas, aliuminio
chloridas, magnio chloridas arba cinko sulfatas.

Neotamo miltelių ištirpimo greičio priklausomybė nuo neotamo komplekso prigimties

