

(19)



(10) **LT 4759 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4759**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07K 5/06**
A23L 1/236

(21) Paraiškos numeris: **2000 026**

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

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2001 02 26**

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

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/18902**

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

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

(30) Prioritetas: **058505, 1997 09 11, US**

(72) Išradėjas:

Indra PRAKASH, US
Kurt L. WACHHOLDER, US

(73) Patento savininkas:

**THE NUTRASWEET COMPANY, 200 World Trade Center, Merchandise Mart,
Suite 900, Chicago, IL 60654-1001, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

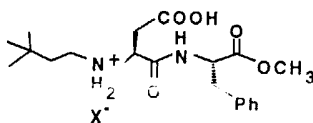
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

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

(57) Referatas:

Aprašomi dipeptidiniai saldikliai, kurie yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos, atvaizduojamos formule (I),



kurioje X- yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl⁻, HSO₄⁻, H₂PO₃⁻, citrato, HCO₃⁻, fumarato, malato, maleato, tartrato, acetato, benzoato arba gliukonato. Taip pat aprašomas skystas, mažai kaloringas saldiklis, turintis šio išradimo druskų.

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 rūgštimis. Šis išradimas taip pat yra susijęs su skystu, mažai kaloringu saldikliu, į kurį įeina tokios druskos.

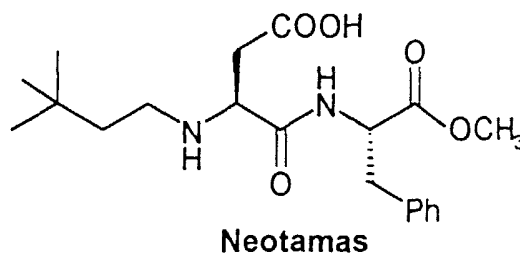
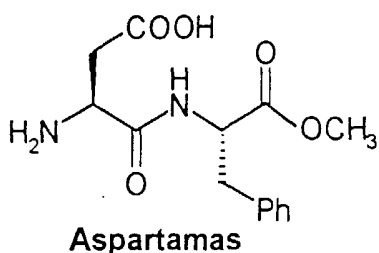
Giminingos technikos lygis

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. patentuose Nr. 4.029.701 ir 4.031.258 aprašomos neorganinės dipeptidų druskos, kurios turi padidintą ištirpimo greitį ir didesnį tirpumą vandenyje, išlaikant dipeptido saldumą. U.S. patente Nr. 4.448.716 aprašomi kai kurie dipeptidinių saldiklių kompleksai su metalais, kurie turi padidintą ištirpimo greitį ir didesnį tirpumą. U.S. patente 4.153.737 aprašomi koncentruoti dipeptidinių druskų tirpalai nevandeninėse sistemose (koncentruotas skystas mažai kaloringas saldiklis). Tačiau N-[N-

(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris nėra aprašytas arba pasiūlytas.

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 didesnę tirpumą organiniuose tirpikliuose nei aspartamas ir daug mažesnę tirpumą vandenyje. Taip pat žinoma, kad N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris turi didesnę 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.

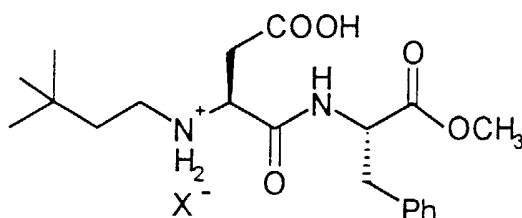
Be to, yra žinoma, kad pirminė aminogrupė, tokia kaip aspartamo (pK_a 7,7) paprastai turi kitokį pK_a nei antrinė aminogrupė, tokia kaip N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (pK_a 8,1). Be to, yra žinoma, kad aminorūgšties pK_a turi svarbią įtaką taikant ją maistui (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 dulėjimo problemas. Todėl 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 dulėjimo problemų, dažnai sutinkamų turint reikalo su smulkiais milteliais.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra susijęs su dipeptidiniais saldikliais, tai yra su N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskomis, pasižyminčiomis 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 yra atvaizduojamos formule:



kurioje X^- yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , HSO_4^- , $H_2PO_3^-$, citrato, HCO_3^- , fumarato, malato, maleato, tartrato, acetato, benzoato arba gliukonato. 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 fosfato ir citrato greičiais.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas yra skirtas N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskoms, t.y. neotamo druskoms. 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 pridedami kaip literatūros šaltiniai. Taigi, pradinę medžiagą nesunkiai gali pagaminti specialistas per daug neeksperimentuodamas.

Šio išradimo druskos gali būti gaunamos pirmiausia pagaminant N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio suspensiją tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje. Tirpiklių pavyzdžiais gali būti vanduo, metanolis, acetonas, tetrahidrofuranas ir panašūs tirpikliai. Nebūtina, kad N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris būtų visiškai ištirpęs tirpiklyje. Ši suspensija maišoma ir lėtai pridedamas ekvimolinis kiekis norimos rūgšties, kad ištirptų N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris ir susidarytų šio išradimo druska. Ši druska gali būti išgaunama nugalinant tirpiklį, gautą tirpalą liofilizuojant arba išdžiovinant išpurškimo būdu. Nebuvo nustatyta, kad yra svarbi saldiklio ir rūgšties supylimo tvarka ir ją nesunkiai nustatys specialistas. Šiomis sąlygomis pagamintos N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio druskos su rūgštimis nerodo jokios racemizacijos. Rūgšties pertekliaus pridėjimas (daugiau nei 1 ekvivalento) nesukelia metilo esterio hidrolizės.

Rūgštys, naudojamos šio išradimo druskoms gauti, paprastai yra pasirenkamos iš junginių, kurie turi daug mažesnes pK_a nei N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio antrinės aminogrupės pK_a , kad susidarytų norima druska. Tokiais junginiais yra pavyzdžiui, vandenilio chlorido rūgštis, sulfato rūgštis, fosfato rūgštis, citrinos rūgštis,

fumaro rūgštis, obuolių rūgštis, maleino rūgštis, vyno rūgštis, acto rūgštis, benzenkarboksirūgštis, gliukono rūgštis ir karbonato rūgštis. Kaip toks, X yra fiziologiškai priimtinas anijonas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , HSO_4^- , H_2PO_3^- , citrato, HCO_3^- , fumarato, malato, maleato, tartrato, acetato, benzoato arba gliukonato. Šie jonai gali būti naudojami vieni arba deriniuose.

Ypatingai tinkamos šio išradimo druskos yra N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio hidrochloridas, fosfatas, sulfatas, citratas, hidrobromidas ir karbonatas.

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 rūgštimis yra saldžios, ir taip pat laikoma, kad jos 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 žinomus būdus.

Šios druskos taip pat gali būti naudojamos skystam, mažo kaloringumo saldikliui pagaminti, ištirpinant didelę šio išradimo druskos koncentraciją vandeninėje arba alkoholinėje sistemoje, pvz. vandenyje, etanolyje, vandens ir etanolio mišinyje, propilenglikolyje arba vandens ir propilenglikolio 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. Tokios 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 hidrochloridas

Pagaminama N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (25,0 g) suspensija 150 ml vandens. Į šią maišomą suspensiją lėtai pridedama koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties (5,5 ml, 0,0661 mol). Maždaug po 10 min. visa kieta medžiaga ištirpsta. Po to skaidrus tirpalas liofilizuojamas. Gautas produktas turėjo daug geresnį tirpumą vandenyje nei pradinė medžiaga. Išėiga: 27,34 g baltos kietos medžiagos (99,7 %). Šis hidrochloridas (1 g) ištirpo vandenyje (100 ml) per 70 sekundžių. ^1H BMR (CD_3CN) δ 0,89 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 3,01 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,16 (t, 1H), 4,67 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 8,27 (d, 1H). Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55,48; H, 7,69; N, 6,47; Cl, 8,19; rasta: C, 55,95; H, 7,59; N, 6,55; Cl, 8,35.

2 pavyzdys

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

Pagaminama N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (10,0 g) ir suspensija 100 ml vandens. Pridedamas ekvimolinis kiekis 65 % fosfato rūgšties. Kai visa kieta medžiaga ištirpsta, tirpalas liofilizuojamas. Gautas produktas turėjo daug geresnį tirpumą vandenyje nei

pradinė medžiaga. Išeiga: 12,33 g baltos kietos medžiagos (98,0 %). Šis fosfatas (0,1 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 30 sekundžių (vizualinis stebėjimas) ir maždaug per 90 sekundžių pagal spektrofotometinę analizę. ^1H BMR (CD_3CN) δ 0,89 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 2,84 (m, 5H), 3,19 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 8,03 (d, 1H). Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 48,58; H, 7,15; N, 5,67; P, 6,26; rasta: C, 48,15; H, 7,08; N, 5,60; P, 6,57.

3 pavyzdys

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

Pagaminama N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio (25,0 g) ir suspensija 100 ml vandens ir lėtai pridedama koncentruotos sulfato rūgšties (3,67 ml). Pamaišius kelias minutes, dalis medžiagos liko neištirpusios. Todėl įpilama 75 ml acetono. Gautas skaidrus tirpalas maišomas 30 min., po to acetonas nugarinamas sumažintame slėgyje rotoriniu garintuvu. Kolbos turinys lieka skaidrus tirpalas. Liofilizavus šį skaidrų tirpalą gaunama balta kieta medžiaga, kuri turi daug geresnį tirpumą vandenyje nei pradinė medžiaga. Išeiga: 34,04 g (95 %). Šis sulfatas (0,1 g) ištirpo vandenyje (100 ml) mažiau nei per 20 sekundžių (vizualinis stebėjimas). ^1H BMR (CD_3CN) δ 0,89 (s, 9H), 1,57 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,68 (d, 1H). Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 48,56; H, 6,94; N, 5,66; S, 6,48; rasta: C, 48,93; H, 7,02; N, 5,78, S, 6,50.

4 pavyzdys

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

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (5,00 g) ištirpinamas 75 ml acetono. Citrinos rūgštis (2,53 g) ištirpinama 50 ml

vandens ir supilamas acetoninis tirpalas. Susidaro skaidrus bespalvis tirpalas, kuris maišomas 1 val. Acetonas nugarinamas sumažintame slėgyje. Gauta suspensija liofilizuojama ir gaunama 7,5 g baltos kietos medžiagos. Šis citratas (0,1 g) ištirpo vandenyje (100 ml) per 90 sekundžių (vizualinis stebėjimas). ^1H BMR (CD_3CN) δ 0,89 (s, 9H), 1,53 (m, 2H), 2,83 (m, 10H), 3,20 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,04 (t, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,79 (d, 1H). Analizė: apskaičiuota pagal $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{12}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 53,05; H, 6,86; N, 4,76; rasta: C, 53,10; H, 6,88; N, 4,41.

1 palyginamasis pavyzdys

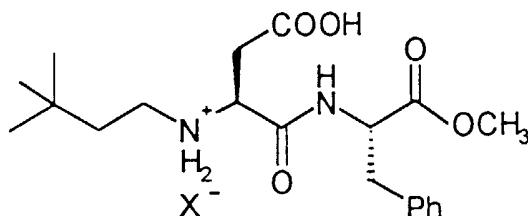
N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esterio ištirpimas vandenyje

N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanino 1-metilo esteris (0,05-0,1 g) buvo tirpinamas vandenyje (100 ml). Junginys visiškai ištirpo per 5-7 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.

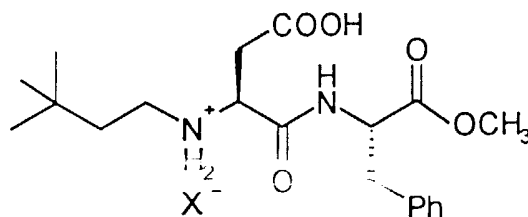
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

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



kurioje X^- yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , HSO_4^- , $H_2PO_3^-$, citrato, HCO_3^- , fumarato, malato, maleato, tartrato, acetato, benzoato arba gliukonato.

2. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra Cl^- .
3. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra HSO_4^- .
4. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra $H_2PO_3^-$.
5. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra citratas.
6. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra HCO_3^- .
7. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra fumaratas.
8. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra malatas.
9. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra maleatas.
10. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra tartratas.
11. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra acetatas.
12. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra benzoatas.
13. Druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad X^- yra gliukonatas.
14. Skysta, mažo kaloringumo saldiklio kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina dipeptidinio saldiklio druska, atvaizduojama formule



kurioje X^- yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš Cl^- , HSO_4^- , $H_2PO_3^-$, citrato, HCO_3^- , fumarato, malato, maleato, tartrato, acetato, benzoato arba gliukonato, ištirpinta valgomame tirpiklyje arba tirpikliuose, esant jos koncentracijai iki maždaug 40 % nuo kompozicijos masės, duodanti didelės koncentracijos skystą, mažai kaloringą saldiklį.

15. Skystas, mažai kaloringas saldikis pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad tirpiklis yra etanolis, vanduo, propilenglikolis arba jų mišinys.

Neotamo miltelių ištirpimo greičio priklausomybė nuo neotamo
druskos su rūgštimi formos

