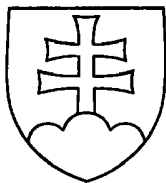


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 11.09.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/058 508
(32) Dátum priority: 11.09.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 09.10.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/18901, 11.09.1998

(21) Číslo dokumentu:

325-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07K 5/06
A 23L 1/236

(71) Prihlasovateľ: THE NUTRASWEET COMPANY, Chicago, IL, US;

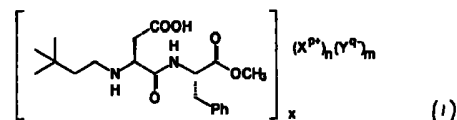
(72) Pôvodca vynálezu: Prakash Indra, Hoffman Estates, IL, US;
Guo Zhi, Chicago, IL, US;

(74) Zástupca: Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Komplexy 1-metylésteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L-a-aspartyl-L-fenylalanínu s kovmi**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Xp^+ je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} ; Yq^- je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $HCOO^-$ a CH_3COO^- ; x je číslo od 1 do 4 a $pn = qm$, ktoré sú komplexy 1-metylésteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L-a-aspartyl-L-fenylalanínu s kovmi. Ďalej je opísaná kompozícia kvapalného nízkokalorického sladidla obsahujúca zlúčeninu všeobecného vzorca (I).



Komplexy 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu s kovmi

Oblasť vynálezu

Vynález sa týka sladidiel. Konkrétne sa vynález týka komplexov N-alkyl derivátov aspartamu, N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanín-1-metylesteru, to je neotamu, s kovmi. Vynález sa tiež vzťahuje na nízkokalorické kvapalné sladidlo, ktoré obsahuje tieto komplexy.

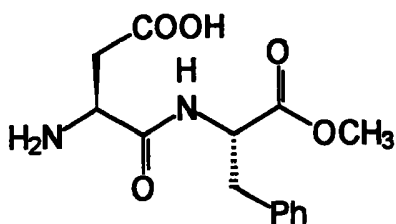
Doterajší stav techniky

Je známe, že rôzne N-substituované deriváty aspartamu, tak ako sú uvedené v USA patente číslo 5 480 668 sú použiteľné ako sladidlá. Konkrétne derivát N-alkylovaného aspartamu, 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu je známy ako extrémne účinné sladidlo. Jeho sladiaci potenciál bol opísaný na hmotnosť aspoň 50 krát vyššiu, než sladiaci potenciál aspartamu a asi 10 000 vyššiu ako je to u sacharózy.

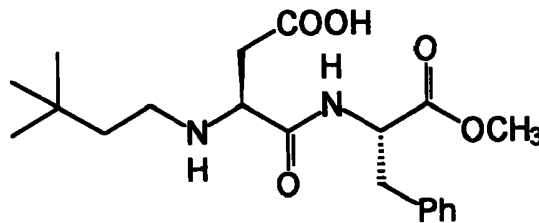
Vzhľadom k tomu, že sladidlá sú často používané vo vodných roztokoch a nápojoch, je z komerčného hľadiska dôležitá ich prijateľná rýchlosť rozpúšťania a rozpustnosť. USA patent číslo 4 031 258 opisuje určité anorganické soli dipeptidových sladidiel ktoré majú zvýšenú rozpustnosť. USA patent 4 448 716 opisuje komplex kovu s dipeptidovým sladidlom so zvýšenou rozpustnosťou, rýchlosť rozpúšťania a stabilita 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu, však nie je opísaná ani navrhnutá.

Je známe, že fyzikálne vlastnosti spolu so stabilitou aspartamu a ďalších peptidov môžu byť moderované ich konverziou na soli. Toto je opísané napríklad v USA patente číslo 4 031 258 a 4 152 737. USA patent 4 153 737 tiež opisuje kvapalné koncentrované nízkokalorické sladidlo.

Štruktúrne sa však 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu a aspartam líšia v tom, že u 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu je na dusíku amínu prítomný rozmerný neohexylový substituent



Aspartam



Neotam

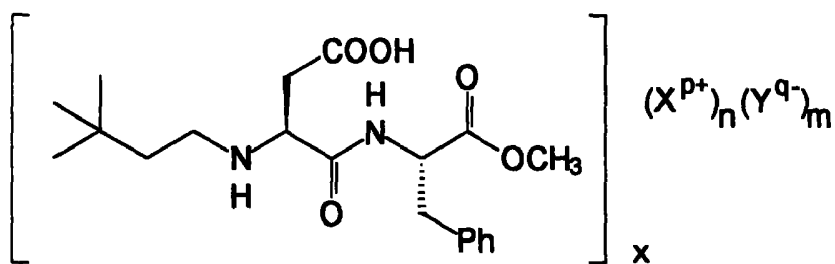
Tento štruktúrny rozdiel sa premieta dramaticky do rozdielu vo fyzikálnych a chemických vlastnostiach týchto zlúčenín. Napríklad teplota topenia 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] je 80 °C, zatiaľ čo aspartamu je 248 °C. Navyše 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] má omnoho vyššiu rozpustnosť v organických rozpúšťadlách a omnoho nižšiu rozpustnosť vo vode než aspartam. Je tiež dobre známe, že 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] má vyššiu stabilitu než aspartam pri určitých hodnotách pH ako je opísané v USA patente číslo 5 480 688. Už vyslovený rozdiel v sladkosti týchto dvoch zlúčenín je ďalším dôkazom ich chemickej rozdielnosti.

Navyše je známe, že pKa primárnej aminoskupiny napríklad aspartamu (pKa 7,7) sa líši od sekundárnej aminoskupiny napríklad 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] (pKa 8,1). Navyše je známe, že hodnoty pKa aminokyselín hrajú v potravinárskych aplikáciách dôležitú úlohu (Labuza, T.P. a Basisier, M.W., 1992, „Physical chemistry of foods“, H.G. Schwartzber a R.W. Hartel (vydavatelia), Marcel Dekker, Inc., New York). Je tiež dobre známe, že sekundárny amín nie je schopný tvoriť s karbonylovými zlúčeninami látky typu Schiffovej bázy, zatiaľ čo primárny amín je to schopný. Ďalej sa 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] chová inak než aspartam z fyziologického hľadiska, čo je demonštrované dramatickým rozdielom v sladkosti. Tento rozdiel naznačuje, že vlastnosti a charakteristika jednej látky nemôžu byť posudzované podľa tej druhej.

1-Metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] je vysoko silné sladidlo, ale je málo rozpustný vo vode a môže spôsobiť problémy s prachom. Preto je treba hľadať deriváty 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu], ktoré budú mať lepšiu rozpustnosť vo vodných systémoch a s ktorých pomocou sa bude možné vyvarovať problémom s prachom, ktoré sa často vyskytujú u jemných práškov. Bolo by tiež výhodné zvýšiť stabilitu 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu].

Podstata vynálezu

Vynález sa vzťahuje na dipeptidové sladidlá zložené z komplexov 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] s kovmi, ktoré majú dobrú rozpustnosť vo vodných systémoch. Konkrétne sú komplexy 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] s kovmi podľa vynálezu predstavované všeobecným vzorcom I.



(I)

kde X^{p+} je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} ; Y^{q-} je potom vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $HCOO^-$ a CH_3COO^- ; x je číslo od 1 do 4 a $pn = qm$. Vynález sa tiež vzťahuje na nízkokalorické kvapalné sladidlá obsahujúce komplexy kovov podľa vynálezu.

Predmetom vynálezu sú komplexy 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu s kovmi, to je neotamu s kovmi. USA patenty číslo 5 480 668, ďalej 5 510 508 a 5 728 862, ktoré opisujú prípravu 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu sú tu zahrnuté odkazmi. Odborník v danej oblasti môže pripraviť východiskový materiál bez nutnosti náročného experimentovania.

Opisované komplexy s kovmi môžu sa pripraviť rozpustením 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu a kovu do takého objemu rozpúšťadla, ktorý stačí na ich rozpustenie. Komplexy sú potom vytvorené miešaním tejto zmesi určitú dobu. Vhodnými rozpúšťadlami sú voda, metanol, etanol, izopropanol, butanol, acetón, acetonitril, tetrahydrofurán, dimetylformamid a dimetylsufoxid. Produkt môže sa získať odparením rozpúšťadla vo vákuu. Produkt sa môže tiež získať vymrazením, alebo sprejovým sušením výsledného roztoku.

Medzi soli kovov vhodné na prípravu komplexov opisovaných v tomto vynáleze patria akékoľvek soli vytvorené kationom kovu X^{p+} , zo skupiny zahrnujúcej Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} a aniónom Y^{q-} zo skupiny zahrnujúcej Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $HCOO^-$ a CH_3COO^- . Tieto soli budú opísané vzorcom $(X^{p+})_n(Y^{q-})_m$, kde $pn = qm$ aby zostala zachovaná elektroneutralita soli. U komplexov podľa vynálezu nemusí byť zachovaný pomer 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu a soli 1:1, napriek tomu aj takéto varianty sú zahrnuté.

Obzvlášť sú podľa vynálezu výhodné komplexy vytvorené medzi chloridom vápenatým, chloridom horečnatým, chloridom železitým, chloridom hlinitým resp. síranom zinočnatým a 1-metylesterom N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu.

Komplexy s kovmi podľa vynálezu majú rad lepších vlastností oproti 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu. Najmä ak sa jedná o ich lepšiu rozpustnosť vo vode. Komplexy neotamu s kovmi majú sladkú chuť. Predpokladá sa že tieto komplexy sladidiel s kovmi budú mať vyššiu stabilitu. Totiž komplexy 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu s kovmi budú užitočné v nápojoch, najmä ak sa znížia nároky na dodatočné metódy a mechanické prípravy resp. nebudú tieto potrebné na rýchle rozpúšťanie, aké sa požaduje pri stolnom použití sladidla. Komplexy opísané týmto vynálezom môžu sa zmiešať s spájacími látkami, aby sa pripravili tablety resp. práškové a granulované sladidlá metódami, ktoré sú odborníkom dobre známe. Ďalšou výhodou komplexov opísaných týmto vynálezom je, že nespôsobujú problémy s prachom, ktoré sa vyskytujú u 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu.

Komplexy s kovmi podľa vynálezu môžu byť tiež využité k výrobe kvapalného, nízkokalorického sladidla, rozpustením komplexov na vysokú koncentráciu vo vodnom, alebo alkoholickom systéme, to je vode, propylénglykole, zmesi voda/propylénglykol, etanole, alebo zmesi etanol/voda. Toto kvapalné, nízkokalorické sladidlo môže nájsť uplatnenie v potravinách, ako sú napríklad želatinové dezerty, ovocné nápoje, cereálie, cestá na torty, ovocné džúsy, sirupy, šalátové zálievky, potraviny pre zvieratá, nealkoholické nápoje sytené CO₂, sladkosti a podobne. Uvedené použitie nie je obmedzením, nakoľko ďalšie použitie môže zahŕňať lieky proti kašľu, toniky a podobne. Jedna z možných podôb vynálezu, ktorej by sa malo dostať zvláštnej pozornosti je použitie kvapalného nízkokalorického sladidla ako náhradky sacharózy a iných známych sladidiel v podoby stolného sladidla. Kvapalné nízkokalorické sladidlo bude všeobecne obsahovať do 40 hmotn.% 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu. Táto koncentrácia bude samozrejme záležať na zamýšľanom použití.

Príklady uvedené ďalej majú ukázať určité výhodné uskutočnenia podľa vynálezu. Nemajú však vynález obmedzovať.

Stručný opis obrázkov

Obrázok je graf porovnávajúci rozpustnosť 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu a neotamu vo vode s výslednou koncentráciou 0,05 hmotnostných percent, to je koncentrácia neotamu je rovnaká ako komplexov 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu s chloridom vápenatým a síranom zinočnatým.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Komplex N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanín-1-metylesteru s chloridom vápenatým

Dihydrát chloridu vápenatého (3,23 g, 0,0220 mol) a 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu (8,72 g, 0,0220 mol) sa rozpustili v 80 ml metanolu. Nadbytok metanolu sa odstránil z výsledného číreho roztoku za použitia rotačnej odparky pri 33°C a mierneho vákuu. Zvyšok rozpúšťadla sa odstránil za použitia mechanickej vývevy, čím vznikla titulná zlúčenina (11,2 g). Tento komplex (0,2g) sa rozpustil vo vode (100 ml) za menej, než 120 sekúnd (vizuálne pozorovanie) a za 140 sekúnd (spektrofotometrické stanovenie).

Príklad 2

Komplex N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanín-1-metylesteru s chloridom horečnatým

Hexahydrát chloridu horečnatého (6,80 g, 0,0334 mol) a 1-metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu (13,26 g, 0,0334 mol) sa rozpustili v metanole (100 ml). Nadbytok metanolu sa odstránil z výsledného číreho roztoku za použitia rotačnej odparky pri 33°C v miernom vákuu. Zvyšok rozpúšťadla sa odstránil za použitia mechanickej vývevy, čím vznikla zlúčenina uvedená v názve (17,7 g). Tento komplex (0,2g) sa rozpustil vo vode (100 ml) za menej, než 120 sekúnd (vizuálne pozorovanie).

Príklad 3

Komplex 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu so síranom zinočnatým

Heptahydrát síranu zinočnatého (8,86 g, 0,0308 mol) a N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanín-1-metylester (12,21 g, 0,0308 mol) sa rozpustili v metanole (120 ml). Nadbytok metanolu sa odstránil z výsledného číreho roztoku za použitia rotačnej odparky pri 33°C v miernom vákuu. Zvyšok rozpúšťadla sa odstránil za použitia mechanickej vývevy, čím vznikla titulná zlúčenina (17,2 g). Tento komplex (0,2g) sa rozpustil vo vode (100 ml) za menej, než 140 sekúnd (vizuálne pozorovanie) a za 180 sekúnd (spektrofotometrické stanovenie).

Porovnávací príklad 1

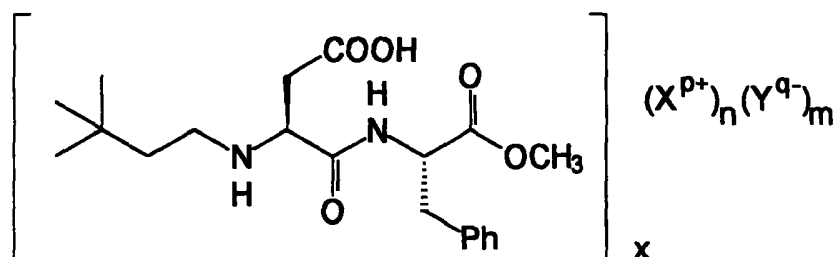
Rozpustnosť 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu vo vode

1-Metylester N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] (0,1 – 0,2 g) sa rozpustil vo vode (100 ml). Zlúčenina sa úplne rozpustila za 5 – 8 minút (vizuálne pozorovanie). Rozpustenie 1,0 g 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu] v 100 ml vody trvalo približne 45 minút.

Odborníkom v danej oblasti budú jasné ďalšie obdoby a modifikácie vynálezu. Vynález nie je limitovaný ničím iným, než nasledujúcimi patentovými nárokmi.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Komplex 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl-L-fenylalanínu s kovom predstavovaný všeobecným vzorcom I

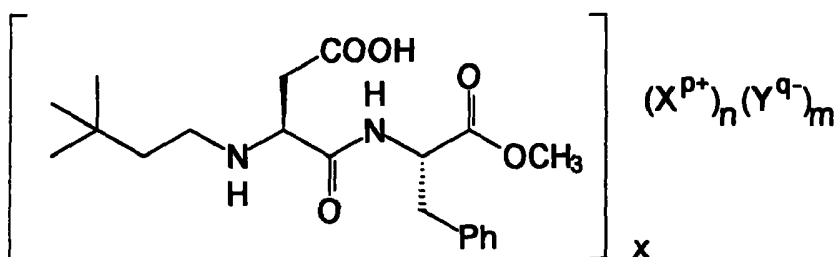


(I)

kde X^{p+} je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} ; Y^{q-} je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , HCOO^- a CH_3COO^- ; x je číslo od 1 do 4 a $pn = qm$.

2. Komplex s kovom podľa nároku 1, kde $(X^{p+})_n (Y^{q-})_m$ je chlorid vápenatý, chlorid horečnatý, chlorid železitý, chlorid hlinitý a síran zinočnatý.

3. Kompozícia kvapalného, nízkokalorického sladidla, vyznačujúca sa tým, že obsahuje komplex dipeptidového sladidla s kovom všeobecného vzorca I

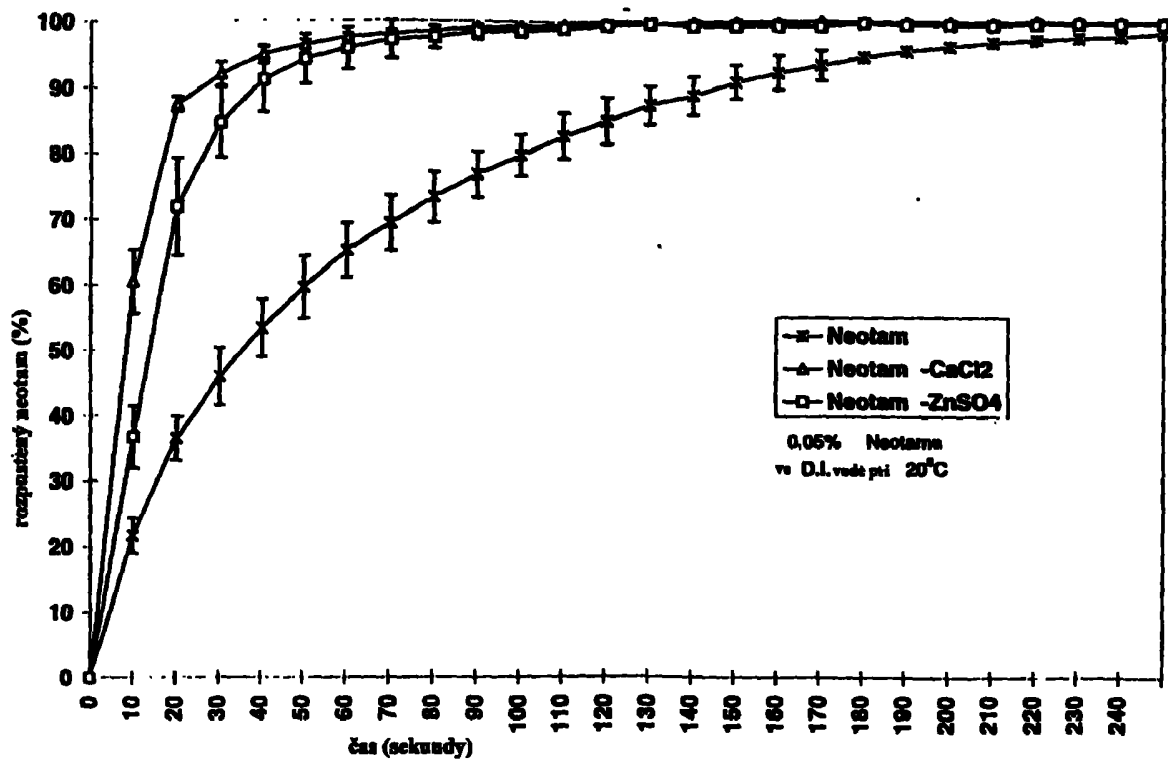


(I)

kde X^{p+} je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} ; Y^q je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $HCOO^-$ a CH_3COO^- ; x je číslo od 1 do 4 a $pn = qm$ pričom je rozpustená v jedlom rozpúšťadle s koncentráciou najviac 40 hmotn.% kompozície, čím poskytuje vysoko koncentrované kvapalné nízkokalorické sladidlo.

4. Kvapalné, nízkokalorické sladidlo podľa nároku 3, vyznačujúce sa tým, že rozpúšťadlom je etanol, propylénglykol, voda, etanol/voda, propylénglykol/voda.
5. Kvapalné, nízkokalorické sladidlo podľa nároku 4, vyznačujúce sa tým, že $(X^{p+})_n(Y^q)_m$ predstavuje chlorid vápenatý, chlorid železitý, chlorid hlinitý, chlorid horečnatý, alebo síran zinočnatý.

Rozpustnosť práškoveho neotamu proti rôznym komplexom neotamu

Obr. 1