

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6818896号

(P6818896)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月5日 (2021.1.5)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 291/06 (2006.01) C O 7 D 291/06
C O 7 C 235/74 (2006.01) C O 7 C 235/74
A 2 3 L 27/30 (2016.01) A 2 3 L 27/30 Z

請求項の数 30 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2019-536464 (P2019-536464)	(73) 特許権者	512225379
(86) (22) 出願日	平成29年9月14日 (2017.9.14)		セラニーズ・インターナショナル・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2019-529546 (P2019-529546A)		アメリカ合衆国 テキサス州 75039
(43) 公表日	令和1年10月17日 (2019.10.17)		,アーヴィング, ダブリュー・ラス コリナス プールバード 222, スウィート 900エヌ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/051507	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02018/057386		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成30年3月29日 (2018.3.29)	(74) 代理人	100118902
審査請求日	令和2年6月23日 (2020.6.23)		弁理士 山本 修
(31) 優先権主張番号	62/397,540	(74) 代理人	100106208
(32) 優先日	平成28年9月21日 (2016.9.21)		弁理士 宮前 徹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100120112
早期審査対象出願			弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセスルファムカリウム組成物及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精製アセスルファムカリウム組成物を製造する方法であって、

(a) 環化剤と、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロフルオロエチレン、及びそれらの混合物からなる群から選択される溶媒とを接触させて環化剤組成物を形成する工程；

(b) アセトアセタミド塩を前記環化剤組成物中の前記環化剤と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程；及び

(c) 前記環状三酸化イオウ付加体から、非塩素化アセスルファムカリウム及び35 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；

を含み；

工程 (a) の開始から工程 (b) の開始までの接触時間は60分未満である上記方法。

【請求項 2】

前記形成する工程が、

前記環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - Hを含むアセスルファム - H組成物を形成すること；

前記アセスルファム - H組成物中の前記アセスルファム - Hを中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び35 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む

10

20

粗アセスルファムカリウム組成物を形成すること；及び

前記粗アセスルファムカリウム組成物から前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成すること；

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記接触時間が 1 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記接触時間が 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記粗アセスルファムカリウム組成物が 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が、前記粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する前記 5 - クロロ - アセスルファムカリウムの少なくとも 9 0 重量 % を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記加水分解が、前記環状三酸化イオウ付加体に水を加えて加水分解反応混合物を形成することを含み、前記加水分解反応混合物の温度を - 3 5 ~ 0 の範囲の温度に維持する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 1 0】

スルファミン酸とアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成すること；及び
前記アミドスルファミン酸塩とアセトアセチル化剤を反応させて前記アセトアセタミド塩を形成すること；
を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 1 3】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の重金属を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記環化剤組成物が、クロロメチルクロロスルフェート、メチル - ビス - クロロスルフェート、及びこれらの混合物から選択される 1 重量 % 未満の化合物を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

50

前記反応を、35分未満の、反応物質の供給の開始から反応物質の供給の終了までの環化反応時間の間行う、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比が少なくとも1:1である、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記環化剤組成物を15分未満の温度に冷却することを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記環化剤が三酸化イオウを含み、前記溶媒がジクロロメタンを含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項19】

前記接触時間が1秒～10分であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が1wppb～35wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が1wppb～35wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項20】

前記接触時間が1秒～10分であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が1wppb～5wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が1wppb～5wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含む、請求項2に記載の方法。

20

【請求項21】

前記接触時間が1秒～30分であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が10wppb～10wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が10wppb～10wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項22】

前記環化剤組成物を-20～15の温度に冷却することを更に含み、前記冷却工程が前記環化剤組成物の温度を少なくとも10低下させる、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

30

前記精製アセスルファムカリウム組成物が、前記粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する前記5-クロロ-アセスルファムカリウムの少なくとも90重量%を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項24】

前記加水分解工程が、前記環状三酸化イオウ付加体に水を加えることを含み、前記加水分解工程中の、水とアセトアセタミド塩との重量比が1.3:1より高い、請求項2に記載の方法。

【請求項25】

前記加水分解工程中の、水とアセトアセタミド塩との重量比が1.7:1より高く、前記精製アセスルファムカリウム組成物が10wppm未満のアセトアセタミド-N-スルホン酸及び10wppm未満のアセトアセタミドを含む、請求項24に記載の方法。

40

【請求項26】

前記精製アセスルファムカリウム組成物が1wppb～5wppmの5-クロロ-アセスルファムカリウムを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項27】

前記方法は、1時間あたり少なくとも100グラムの精製アセスルファムカリウム組成物を生産する、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

前記反応を、35分未満の、反応物質の供給の開始から反応物質の供給の終了までの環化反応時間の間行う、請求項26に記載の方法。

50

【請求項 29】

前記粗アセスルファムカリウム組成物から前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成することが、

前記粗アセスルファムカリウム組成物を濃縮して、少なくとも10重量%のアセスルファムカリウムを含む中間アセスルファムカリウム組成物を形成すること；及び

前記中間アセスルファムカリウム組成物を分離して、少なくとも15重量%のアセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成すること；

を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項30】

前記中間アセスルファムカリウム組成物が、10wppb～25wppmの量で、アセトアセタミド-N-スルホン酸及びアセトアセタミドを含む、請求項29に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本出願は、2016年9月21日出願の米国仮特許出願62/397,540（その開示事項はその全部を参照として本明細書中に包含する）に関連し、それに対する優先権を主張する。

【0002】

[0002]本発明は、概して、アセスルファムカリウム、及びアセスルファムカリウムを製造する方法に関する。より具体的には、本発明は高純度のアセスルファムカリウムを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

[0003]アセスルファムカリウムは非常に強い甘味を有しており、多くの食品関連用途において甘味料として用いられている。従来のアセスルファムカリウム製造プロセスにおいては、スルファミン酸とアミン、例えばトリエチルアミンを反応させて、トリアルキルアンモニウムアミドスルファミン酸塩のようなアミドスルファミン酸塩を形成する。次に、アミドスルファミン酸塩をジケテンと反応させてアセトアセタミド塩を形成する。アセトアセタミド塩を、環化、加水分解、及び中和してアセスルファムカリウムを形成することができる。米国特許5,744,010及び9,024,016においては、代表的なアセスルファムカリウム製造プロセスが開示されている。

【0004】

[0004]通常は、アセトアセタミド塩中間体は、無機又は有機溶媒中において三酸化イオウと反応させることによって環化して、環状三酸化イオウ付加体を形成する。この反応において通常用いられる溶媒は、ハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒、例えばジクロロメタンのような有機溶媒である。この反応によって形成される付加体を、続いて加水分解し、次に水酸化カリウムで中和してアセスルファムカリウムを形成する。

【0005】

[0005]従来法によって製造されるアセスルファムカリウム及び中間体組成物は、5-クロロ-アセスルファムカリウムのような望ましくない不純物を含む。しばしば、政府規制又は顧客のガイドラインによって種々の不純物の含量に関する限界値が設定される。結晶化のような標準的な精製手順を用いて所望の非塩素化アセスルファムカリウムから5-クロロ-アセスルファムカリウムを分離することは、これらの類似した化学構造及び特性のために困難であることが判明しており、消費者の不満及び規制基準を満足できない事態もたらされる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許5,744,010

【特許文献2】米国特許9,024,016

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

【0006】合成中における5 - クロロ - アセスルファムカリウムの形成を減少又は排除する、高純度アセスルファムカリウム組成物を製造するための改良された方法に対する必要性が存在する。

【0008】

【0007】ここで議論する全ての参考文献は、参照として本明細書中に包含する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

【0008】本出願は、精製アセスルファムカリウム組成物(finished acesulfame potassium composition)を製造する方法であって、溶媒と環化剤を接触させて環化剤組成物を形成する工程；アセトアセタミド塩を環化剤組成物中の環化剤と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程；及び、環状三酸化イオウ付加体から、非塩素化アセスルファムカリウム及び35 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウム、例えば0 . 001 w p p m ~ 2 . 7 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；を含む上記方法を開示する。接触工程の開始から反応工程の開始までの接触時間は60分未満である。精製アセスルファムカリウム組成物の形成には、環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - Hを含むアセスルファム - H組成物を形成すること；アセスルファム - H組成物中のアセスルファム - Hを中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び35 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を形成すること；及び、粗アセスルファムカリウム組成物から精製アセスルファムカリウム組成物を形成すること；を含ませることができる。精製アセスルファムカリウム組成物は、0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み得る。幾つかの場合においては、接触時間は15分未満であり、粗アセスルファムカリウム組成物は0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。一態様においては、接触時間は5分未満であり、粗アセスルファムカリウム組成物は0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は0 . 001 w p p m ~ 2 . 7 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。精製アセスルファムカリウム組成物は、粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する5 - クロロ - アセスルファムカリウムの少なくとも90重量%を含み得る。幾つかの場合においては、加水分解は、環状三酸化イオウ付加体に水を加えて加水分解反応混合物を形成することを含み、加水分解反応の温度は-35 ~ 0 の範囲の温度に維持する。精製アセスルファムカリウム組成物は、0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの有機不純物、及び/又は0 . 001 w p p m ~ 5 w p p mの重金属を含み得る。好ましくは、本方法は、スルファミン酸とアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成する工程；及び、アミドスルファミン酸塩とアセトアセチル化剤を反応させてアセトアセタミド塩を形成する工程；を更に含む。環化剤は、クロロメチルクロルスルフェート、メチル - ビス - クロルスルフェート、及びこれらの混合物から選択される1重量%未満の化合物を含み得る。反応は、35分未満の、反応物質の供給の開始から反応物質の供給の終了までの環化反応時間の間行う。環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比は少なくとも1 : 1であってよい。本方法には、環化剤組成物を15 未満の温度に冷却することを更に含ませることができる。好ましくは、環化剤は三酸化イオウを含み、溶媒はジクロロメタンを含む。一態様においては、本方法は、スルファミン酸とトリエチルアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成する工程；アミドスルファミン酸塩とジケテンを反応させてアセトアセタミド塩を形成する工程；ジクロロメタンを三酸化イオウと接触させて環化剤組成物を形成する（及び場合によっては、環化剤組成物を15 未満の温度に冷却する）工程；アセトアセタミド塩を環化剤組成物中の三酸化イオウと反応させて環状三酸化

10

20

30

40

50

イオウ付加体を形成する工程；環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H 組成物を形成する工程；アセスルファム - H を中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び 10 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；を含み、工程 (a) の開始から工程 (b) の終了までの接触時間は 10 分未満であってよい。本出願はまた、ここに記載する方法によって製造されるアセスルファムカリウムの粗組成物、中間組成物、及び精製組成物、例えば非塩素化アセスルファムカリウム、0.001 w p p m ~ 2.7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウム、及び 0.001 w p p m ~ 5 w p p m の重金属を含む精製アセスルファムカリウム組成物も記載する。

【0010】

10

[0009] 下記において、添付の図面を参照して本発明を詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】 [0010] 図 1 は、本発明の一態様によるアセスルファムカリウム製造プロセスのプロセスフローシートである。

【発明を実施するための形態】

【0012】

序論：

[0011] アセスルファムカリウムを製造するための従来のプロセスは、スルファミン酸とアミンを酢酸の存在下で反応させてアミドスルファミン酸塩を形成することを含む。次に、アミドスルファミン酸塩をアセトアセチル化剤、例えばジケテンと反応させて、アセトアセタミド塩を形成する。アセトアセタミド塩を、環化剤、例えば三酸化イオウと反応させて、環状三酸化イオウ付加体を形成する。次に、環状三酸化イオウ付加体を従来の手段によって加水分解及び中和して、アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を形成する。この組成物を水相及び有機相に相分離する。アセスルファムカリウムの大部分は水相中に分離される。本明細書において用いる「粗アセスルファムカリウム組成物」という用語は、(更なる精製を行っていない) 中和反応の最初の生成物又は相分離工程から形成される水相を指す。粗アセスルファムカリウム組成物は、少なくとも 5 重量 % のアセスルファムカリウムを含む。場合によっては、粗アセスルファムカリウム組成物を処理して、下記において議論する「中間アセスルファムカリウム組成物」及び / 又は「精製アセスルファムカリウム組成物」を形成することができる。

20

30

【0013】

[0012] 従来のアセスルファムカリウム組成物は、幾つかの望ましくない不純物、中でも 5 - クロロ - アセスルファムカリウム及びアセトアセタミドを含むことが示されている。精製アセスルファムカリウム組成物中におけるこれらの化合物に関する含量限界は、しばしば業界の純度基準、及び / 又はアセスルファムカリウムを甘味料として用いる特定の最終製品に関して定められている基準によって定められる。幾つかの場合においては、これらの不純物に関する限界は政府規制によって定められる。殆どの用途に関して、高いアセスルファムカリウム純度レベルが好ましい。5 - クロロ - アセスルファムカリウムの化学構造は非塩素化アセスルファムカリウムのものと類似しているため、結晶化のような標準的な精製手順を用いて 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを分離することは、困難であることが判明している。

40

【0014】

[0013] 理論によって縛られないが、ここで、環化剤をアセトアセタミド塩と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成することは、5 - クロロ - アセスルファムカリウム不純物を形成する副反応も伴う可能性があることが見出された。

【0015】

[0014] しかしながら、特定の反応パラメーターを用いることによって、5 - クロロ - アセスルファムカリウムの形成、又はその前駆体である 5 - クロロ - アセスルファム - H の形成を有利に減少又は排除することができる。特に、ここで、下記で議論するように接触

50

時間を制限することによって、アセスルファミカリウムの粗組成物、中間組成物、及び／又は精製組成物中における５－クロロ－アセスルファミカリウムの形成が驚くほど減少又は排除されることが見出された。更に、これらのアセスルファミカリウム組成物中における減少した不純物レベルによって、更なる精製工程の必要性が減少又は排除されて、プロセス全体の改良された効率がもたらされる。

【 0 0 1 6 】

[0015]環化剤、溶媒、及び場合によっては他の成分の接触によって、塩素／塩化物含有化合物が形成される可能性があると考えられている。代表的な環化剤／溶媒反応生成物としては、塩素／塩化物含有化合物、例えばクロロスルフェートのようなハロゲン含有化合物が挙げられる。これらの化合物は、次に反応して、アセスルファミ前駆体の酸であるアセスルファミ－H（時には甘味料酸(sweetener acid)と呼ばれる）、又はその前駆体、例えばアセトアセタミド－N－スルホネートを塩素化する可能性がある。接触時間を制限することによって、（より長い接触時間を用いる場合に形成される量と比べて）より少ない量の塩素／塩化物含有化合物（例えばクロロスルフェート）が形成される。即ち、ここで、より短い接触時間は、塩素／塩化物含有化合物、例えばクロロスルフェートの形成を遅延させることが示された。より短い接触時間の結果として、一態様においては、ここで議論するように、環化剤組成物は、低い塩素／塩化物含有化合物の含量、例えば低いクロロスルフェート含量を有することができる。塩素／塩化物含有化合物を減少又は排除することによって、ここで議論するようにより高純度の粗アセスルファミカリウム組成物の形成が直接的に導かれ、これによりアセスルファミカリウムの中間組成物又は精製組成物を形成するためのその後の処理操作が簡単になる。本方法はまた、低い５－クロロ－アセスルファミカリウム含量を有するアセスルファミカリウムの中間組成物及び精製組成物の形成も有利に導く。

【 0 0 1 7 】

[0016]ここで、本明細書において用いる更なる具体的な用語を規定する。本明細書において用いる「接触時間」とは、環状三酸化イオウ付加体が形成される前に溶媒が環化剤と接触する時間を指す。而して、接触時間は、溶媒の少なくとも一部が環化剤の少なくとも一部と接触して環化剤／溶媒混合物（環化剤組成物）を形成する時点で開始され、接触時間は、アセトアセタミド塩が環化剤組成物中の環化剤と最初に接触する時点で終了する。

【 0 0 1 8 】

[0017]本明細書において用いる「滞留時間」とは、処理する組成物（又は流れ）、例えば粗アセスルファミカリウム組成物を特定の処理操作中に保持する時間を指す。滞留時間は、処理する組成物を処理操作に導入する時点で開始され、滞留時間は、（処理によって形成される）得られる組成物が処理操作から排出される時点で終了する。１つの特定の例として、濃縮操作、例えば蒸発に関する滞留時間とは、粗アセスルファミカリウム組成物を蒸発器に導入する時点から、中間アセスルファミカリウム組成物が蒸発器から排出されるまでの時間を指す。他の例として、分離操作、例えば結晶化に関する滞留時間とは、粗アセスルファミカリウム組成物を結晶化装置に導入する時点から、中間アセスルファミカリウム組成物が結晶化装置から排出されるまでの時間を指す。

【 0 0 1 9 】

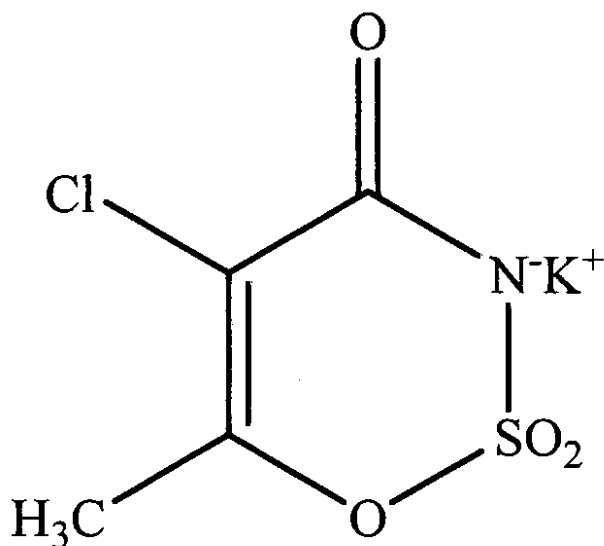
[0018]本明細書において用いる「環化反応時間」とは、アセトアセタミド塩の供給の開始からアセトアセタミド塩の供給の終了までの時間を指す。幾つかの場合においては、示されている場合、環化反応時間には、アセトアセタミド塩の供給の終了後の更なる時間、例えば追加の５分間又は追加の１分間を含めることができる。

【 0 0 2 0 】

[0019]本明細書において用いる「５－クロロ－アセスルファミカリウム」とは、次の分子を指す。

【 0 0 2 1 】

【化 1 - 1】



10

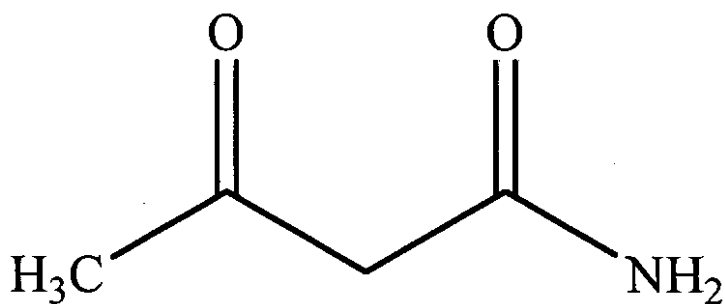
【 0 0 2 2】

[0020] 本明細書において用いる「アセトアセタミド」とは、次の分子を指す。

【 0 0 2 3】

【化 1 - 2】

20



【 0 0 2 4】

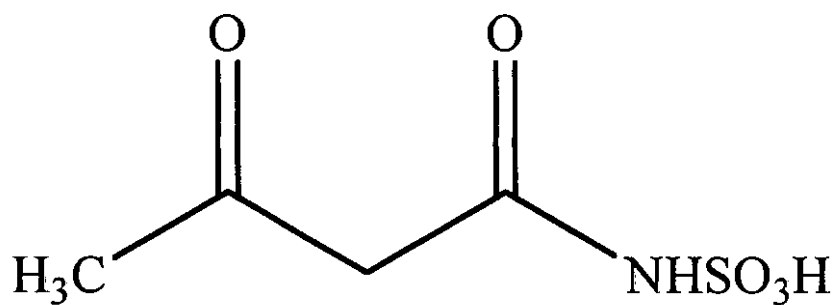
30

[0021] 本明細書において用いる「アセトアセタミド - N - スルホン酸」とは、下記に示す分子を指す。幾つかの場合においては、アセトアセタミド - N - スルホン酸は、アセスルファムカリウム又はアセスルファム - H の分解生成物であってよい。本明細書において用いる「アセトアセタミド - N - スルホン酸」という用語はまた、アセトアセタミド - N - スルファミン酸の塩、例えばカリウム塩、ナトリウム塩、及び他のアルカリ金属塩も包含する。

【 0 0 2 5】

【化 1 - 3】

40



【 0 0 2 6】

[0022] 「中間アセスルファムカリウム組成物」とは、粗アセスルファムカリウム組成物の濃縮、例えば粗アセスルファムカリウム組成物からの水の除去によって得られる組成物

50

を指す。この中間アセスルファムカリウム組成物は、中間アセスルファムカリウム組成物の全重量を基準として少なくとも10重量%のアセスルファムカリウムを含み、粗アセスルファムカリウム組成物のものよりも高いアセスルファムカリウムの重量%を有する。

【0027】

[0023]「精製アセスルファムカリウム組成物」とは、中間アセスルファムカリウム組成物の分離、例えば結晶化及び/又は濾過によって(好ましくは直接的に)得られる組成物を指し、例えば精製アセスルファムカリウム組成物を得るために、好ましくは中間アセスルファムカリウム組成物の分離後に更なるプロセス工程は行わない。精製アセスルファムカリウム組成物は、精製アセスルファムカリウム組成物の全重量%を基準として少なくとも15重量%のアセスルファムカリウムを含み、中間アセスルファムカリウム組成物のものよりも高いアセスルファムカリウムの重量%を有する。

10

【0028】

[0024]本明細書において用いる「wppm」及び「wppb」は、それぞれ重量100万分率又は重量10億分率を意味する。これらは、それぞれの組成物の全重量、例えば粗アセスルファムカリウム組成物全体又は精製アセスルファムカリウム組成物全体の全重量を基準とする。

【0029】

アセスルファムカリウムの形成(接触時間)：

[0025]高い純度レベルを示すアセスルファムカリウムを製造する方法をここに記載する。一態様においては、この方法は、溶媒と環化剤を接触させて環化剤組成物を形成する工程、及びアセトアセタミド塩を(環化剤組成物中の)環化剤と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程を含む。重要なことは、接触時間は60分未満である。このプロセスはまた、環状三酸化イオウ付加体組成物から精製アセスルファムカリウム組成物を形成することを含む。

20

【0030】

[0026]溶媒と環化剤との接触時間は広範囲に意図される。幾つかの態様においては、接方法としては、溶媒を環化剤に加えること、環化剤を溶媒に加えることが挙げられる。成分は、容器に供給、例えば同時に供給することができる。これらの成分の添加/混合及び/又は共供給(場合によって同時)が意図される。

【0031】

[0027]アセトアセタミド塩と環化剤との反応は、2つの反応物質を接触させることによって行うことができる。反応物質は、容器に供給、例えば同時に供給することができる。一態様においては、アセトアセタミド塩を環化剤組成物中の環化剤に加えることができる。環化剤組成物中の環化剤をアセトアセタミド塩に加えることができる。また、反応物質の添加/混合及び/又は共供給(場合によって同時)も意図される。一態様においては、環化剤組成物を容器内に収容することができ、アセトアセタミド塩を環化剤組成物に加える、例えば環化剤組成物に滴加することができる。

30

【0032】

[0028]幾つかの態様においては、接触時間は、60分未満、例えば45分未満、30分未満、15分未満、10分未満、8分未満、5分未満、3分未満、又は1分未満である。一態様においては、溶媒と環化剤を混合して、直ちにアセトアセタミド塩と反応させる。範囲に関しては、接触時間は、1秒~60分、例えば1秒~45分、1秒~30分、1秒~15分、1秒~10分、1分~45分、1分~30分、1分~15分、1分~10分、10秒~45分、10秒~30分、30秒~30分、1分~10分、3分~10分、又は5分~10分の範囲であってよい。接触時間は、少なくとも1秒、例えば少なくとも5秒、少なくとも30秒、少なくとも1分、少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、又は少なくとも30分であってよい。

40

【0033】

[0029]ここで議論するように接触時間を制限することによって、より少ない環化剤/溶媒反応生成物、例えばクロロスルフェートが形成される。例えば、環化剤組成物は、低い

50

環化剤／溶媒反応生成物の含量、例えば低いクロロスルフェート含量を有することができる。例えば、環化剤組成物は、1重量%未満、例えば0.75重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、0.1重量%未満、0.05重量%未満、又は0.01重量%未満の環化剤／溶媒反応生成物を含み得る。範囲に関しては、環化剤組成物は、1ppm～1重量%、例えば10ppm～1重量%、10ppm～0.75重量%、10ppm～0.5重量%、10ppm～0.25重量%、100ppm～0.75重量%、100ppm～0.5重量%、又は100ppm～0.25重量%の環化剤／溶媒反応生成物を含み得る。これらの範囲及び限界は、概して環化剤／溶媒反応生成物、及び概して特定の反応生成物、例えばクロロメチルクロロスルフェート、メチル-ビス-クロロスルフェート、及びこれらの組合せに適用される。

10

【0034】

[0030]代表的なクロロスルフェートとしては、クロロメチルクロロスルフェート及びメチル-ビス-クロロスルフェートが挙げられる。これらの反応生成物は、塩素含有溶媒を用いる場合に形成される可能性がある。一態様においては、環化剤組成物は、1重量%未満、例えば0.75重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、0.1重量%未満、0.05重量%未満、又は0.01重量%未満のクロロメチルクロロスルフェート及び／又はメチル-ビス-クロロスルフェートを含む。一態様においては、環化剤組成物は、1重量%未満、例えば0.75重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、0.1重量%未満、0.05重量%未満、又は0.01重量%未満のクロロメチルクロロスルフェートを含む。一態様においては、環化剤組成物は、1重量%未満、例えば0.75重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、0.1重量%未満、0.05重量%未満、又は0.01重量%未満のメチル-ビス-クロロスルフェートを含む。

20

【0035】

[0031]一態様においては、溶媒及び環化剤を第1の容器、例えば第1の反応器内で混合して環化剤組成物を形成し、これを場合によっては冷却することができる。次に、環化剤組成物を第2の反応器内のアセトアセタミド塩に加えることができる。一態様においては、第1の容器は、溶媒と環化剤を混合する前に例えば35より低い温度に冷却する。幾つかの場合においては、環化剤及び溶媒を個々に冷却し、次にアセトアセタミド塩との反応に供し、場合によっては次に更なる冷却を行う。一態様においては、溶媒と環化剤を接触させる前に第1の容器それ自体を例えば15より低い温度に冷却し、それによって溶媒及び環化剤を冷却して、これを第1の容器に加えることができる。幾つかの場合においては、環化剤及び溶媒は個々に冷却し、次に混合してアセトアセタミド塩と一緒に反応に供する。

30

【0036】

[0032]幾つかの場合においては、本方法は、1重量%未満の環化剤／溶媒反応生成物、例えばクロロメチルクロロスルフェート及び／又はメチル-ビス-クロロスルフェートを含む環状三酸化イオウ付加体組成物を用意する工程；及び環状三酸化イオウ付加体組成物からアセスルファミウム組成物を形成する工程を含む。環状三酸化イオウ付加体組成物の用意は、環状三酸化イオウ付加体組成物が求められている環化剤／溶媒反応生成物の含量を有する限りにおいて広く変化させることができる。環状三酸化イオウ付加体組成物は、場合によってはここに記載する任意の方法を用いて形成される。

40

【0037】

[0033]幾つかの態様においては、環化剤組成物は低い温度で用意するか、及び／又は冷却して低い温度を有する冷却された環化剤組成物を生成させる。冷却、又は低温の環化剤組成物を用意することは、任意の種々の異なる冷却技術によって行うことができる。例えば、冷却工程は、1以上の熱交換器、冷却ユニット、空冷ユニット、水冷ユニット、又は液体窒素若しくは他の極低温材料のような冷却媒体を用いることによって行うことができる。熱交換器を用いる場合には、水／グリコール混合物が好ましい交換媒体であり、食塩水が好適な代替物である。

【0038】

50

[0034]幾つかの態様においては、環化剤組成物は、15 未満、例えば12 未満、11 未満、10 未満、8 未満、5 未満、3 未満、1 未満、又は0 未満の温度で用意するか、又はかかる温度に冷却する。範囲に関しては、環化剤組成物は、-20 ~ 15、例えば-15 ~ 15、-10 ~ 12、-8 ~ 10、又は-8 ~ 5 の範囲の温度に冷却する。幾つかの態様においては、冷却工程によって、(与えられた)環化剤組成物の温度を、例えば少なくとも2、少なくとも3、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、又は少なくとも25 低下させる。

【0039】

[0035]一態様においては、環化剤のみ(例えば溶媒なし)を冷却し、次に冷却された環化剤を溶媒と混合して環化剤組成物を形成し、これを次にアセトアセタミド塩と反応させる。即ち、幾つかの場合においては、溶媒(存在する場合)は環化剤を冷却するのと同じように冷却しなくてもよい。他の態様においては、環化剤と混合する前に溶媒を冷却して環化剤組成物を形成し、場合によっては次に得られる環化剤組成物の更なる冷却を行う。

【0040】

[0036]幾つかの場合においては、冷却は複数の冷却工程によって実施する。例えば、溶媒を第1の温度に冷却し、次に環化剤と混合して環化剤組成物を形成することができ、これを次に第1の温度よりも低い第2の温度に更に冷却する。幾つかの態様においては、環化剤を第1の温度に冷却し、溶媒を第2の温度に冷却し、冷却された環化剤及び冷却された溶媒を混合し、場合によっては第1及び第2の温度よりも低い第3の温度に冷却する。これらの冷却スキームは単に例示であり、冷却工程の範囲を限定することは意図しない。

【0041】

[0037]また、環化反応時間を最小にすると、不純物、例えば5-クロロ-アセスルファムカリウムのような有機不純物の形成が減少又は排除されることも見出された。幾つかの態様においては、環化反応は、35分未満、例えば30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、又は10分未満の環化反応時間の間行う。範囲に関しては、環化反応は、1秒~35分、例えば10秒~25分、30秒~15分、又は1分~10分の範囲の環化反応時間の間行うことができる。

【0042】

[0038]環状三酸化イオウ付加体を1以上の工程にかけて精製アセスルファムカリウム組成物を形成することができる。幾つかの場合においては、精製アセスルファムカリウム組成物の形成は、環状三酸化イオウ付加体(の少なくとも一部)を加水分解して、アセスルファム-Hを含むアセスルファム-H組成物を形成し、アセスルファム-H組成物中のアセスルファム-Hを中和して粗アセスルファムカリウム組成物を形成することを含む。

【0043】

[0039]粗アセスルファム組成物を処理して、中間アセスルファムカリウム組成物、及び(それに続いて)精製アセスルファム組成物を形成することができ、この処理操作には1以上の濃縮及び/又は分離操作を含めることができる。

【0044】

[0040]例えば、処理操作には、粗アセスルファムカリウム組成物を濃縮して、水流及び中間アセスルファムカリウム組成物を形成すること;及び次に中間アセスルファムカリウム組成物を、例えば濾過及び/又は結晶化によって分離して、アセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成することを含ませることができる。

【0045】

アセスルファムカリウム組成物:

[0041]粗アセスルファムカリウム組成物は、ここで議論したように、環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム-H組成物を形成し、アセスルファム-H組成物中のアセスルファム-Hを中和して、粗アセスルファムカリウム組成物を形成することによって形成される。中和工程の生成物を、水相及び有機相に相分離する。粗アセスルファムカリウム組成物は、水相から(更なる精製を行わないで)得ることができる。粗アセスル

10

20

30

40

50

ファムカリウム組成物は、好ましくは、アセスルファムカリウム、例えば非塩素化アセスルファムカリウム、及び35wppm未満、例えば30wppm未満、25wppm未満、20wppm未満、15wppm未満、12wppm未満、10wppm未満、7wppm未満、5wppm未満、3wppm未満、又は1wppm未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。幾つかの場合においては、粗アセスルファムカリウム組成物は、5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含まず、例えば5 - クロロ - アセスルファムカリウムを実質的に含まない（検出できない）。範囲に関しては、粗アセスルファムカリウム組成物は、1wppb ~ 35wppm、例えば1wppb ~ 20wppm、1wppb ~ 10wppm、1wppb ~ 5wppm、1wppb ~ 2.7wppm、10wppb ~ 20wppm、10wppb ~ 19wppm、10wppb ~ 15wppm、10wppb ~ 12wppm、10wppb ~ 10wppm、10wppb ~ 5wppm、100wppb ~ 15wppm、100wppb ~ 10wppm、又は100wppb ~ 5wppmの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み得る。

【0046】

[0042]通常は最終消費者の使用のために好適である精製アセスルファムカリウム組成物は、ここで議論したように粗アセスルファムカリウム組成物を処理して不純物を除去することによって形成される。この精製アセスルファムカリウム組成物は、好ましくは、アセスルファムカリウム、例えば非塩素化アセスルファムカリウムと、35wppm未満、例えば30wppm未満、25wppm未満、20wppm未満、15wppm未満、12wppm未満、10wppm未満、7wppm未満、5wppm未満、3wppm未満、又は1wppm未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウムの混合物を含む。幾つかの場合においては、精製アセスルファムカリウム組成物は、5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含まず、例えば5 - クロロ - アセスルファムカリウムを実質的に含まない（検出できない）。範囲に関しては、精製アセスルファムカリウム組成物は、1wppb ~ 35wppm、例えば1wppb ~ 20wppm、1wppb ~ 10wppb、1wppb ~ 5wppm、1wppb ~ 2.7wppm、10wppb ~ 20wppm、10wppb ~ 19wppm、10wppb ~ 15wppm、10wppb ~ 12wppm、10wppb ~ 10wppm、10wppb ~ 5wppm、100wppb ~ 15wppm、100wppb ~ 10wppm、又は100wppb ~ 5wppmの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み得る。より短い接触時間によって5 - クロロ - アセスルファムカリウムの形成が減少又は排除されて、低い5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量を有する粗アセスルファムカリウム組成物及び精製アセスルファムカリウム組成物の両方が得られる。

【0047】

[0043]幾つかの態様においては、精製アセスルファムカリウム組成物は、アセスルファムカリウム、及び33wppm未満、例えば32wppm未満、30wppm未満、25wppm未満、20wppm未満、15wppm未満、12wppm未満、10wppm未満、7wppm未満、5wppm未満、3wppm未満、1wppm未満、0.8wppm未満、0.5wppm未満、又は0.3wppm未満のアセトアセタミドを含む。幾つかの場合においては、精製アセスルファムカリウム組成物は、アセトアセタミドを含まず、例えばアセトアセタミドを実質的に含まない（検出できない）。範囲に関しては、精製アセスルファムカリウム組成物は、1wppb ~ 33wppm、例えば10wppb ~ 32wppm、10wppb ~ 25wppm、10wppb ~ 15wppm、10wppb ~ 12wppm、10wppb ~ 10wppm、10wppb ~ 7wppm、10wppb ~ 5wppm、10wppb ~ 3wppm、100wppb ~ 15wppm、100wppb ~ 10wppm、又は100wppb ~ 5wppmのアセトアセタミドを含み得る。幾つかの場合においては、精製アセスルファムカリウム組成物中には、上述の量のアセトアセタミド - N - スルホン酸も存在する可能性がある。これらの不純物は、例えばここで議論する特定の粗アセスルファムカリウム組成物の処理中に、副反応、並びにアセスルファムカリウム及びアセスルファム - H分子の分解によって形成される可能性がある。

【 0 0 4 8 】

[0044]アセスルファミカリウムの粗組成物及び／又は精製組成物（並びに任意の中間組成物）中の5 - クロロ - アセスルファミカリウム含量は、ヨーロッパ薬局方ガイドライン（2017）に基づき、薄層クロマトグラフィーに関するヨーロッパ薬局方ガイドライン（2017）（HPLCに適合している）に基づいて、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析によって測定することができる。特定の測定方法は、CBM-20 Shimadzuコントローラーを有し、CC250/4.6 Nucleodur 100-3C18ec（250 × 4.6 mm）MACHEREY NAGELカラムを装備したShimadzu製のLC Systems HPLCユニットを用いる。（243 nmの波長における）検出のために、Shimadzu SPD-M20Aフォトダイオードアレイ検出器を用いることができる。分析は、23 のカラム温度において行うことができる。溶離液として、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート（場合によっては、3.4 g / L 及び全溶液の60%）、及びアセトニトリル（場合によっては、300 mL / L 及び全溶液の40%）の水溶液を用いることができる。溶離は均一濃度溶離であってよい。全溶離液の全体的な流量は約1 mL / 分であってよい。データの回収及び計算は、Shimadzu製のLabSolutionソフトウェアを用いて行うことができる。

10

【 0 0 4 9 】

[0045]アセスルファミカリウムの粗組成物、中間組成物、又は精製組成物中のアセトアセタミド - N - スルホン酸及び／又はアセトアセタミドの含量は、薄層クロマトグラフィーに関するヨーロッパ薬局方ガイドライン（2017）（HPLCに適合している）に基づいて、HPLC分析によって測定することができる。特定の測定方法は、CBM-20 Shimadzuコントローラーを有し、IonPac NS1（5 µm）150 × 4 mm）分析カラム及びIonPac NG1保護カラム（35 × 4.0 mm）を装備したShimadzu製のLC Systems HPLCユニットを用いる。（270 nm及び280 nmの波長における）検出のために、Shimadzu SPD-M20Aフォトダイオードアレイ検出器を用いることができる。分析は、23 のカラム温度において行うことができる。第1の溶離液として、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート（3.4 g / L）、アセトニトリル（300 mL / L）、及び水酸化カリウム（0.89 g / L）の水性混合物を用いることができ；第2の溶離液として、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート（3.4 g / L）、及び水酸化カリウム（0.89 g / L）の水性混合物を用いることができる。溶離は、次の第2の溶離液フロープロファイルにしたがって、勾配モードで行うことができる。

20

30

【 0 0 5 0 】

- ・ 0 ~ 3 分：80%（v / v）で一定；
- ・ 3 ~ 6 分：50%（v / v）に直線状に減少；
- ・ 6 ~ 15 分：50%（v / v）で一定；
- ・ 15 ~ 18 分：0%に直線状に減少；
- ・ 18 ~ 22 分：0%で一定；
- ・ 22 ~ 24 分：80%（v / v）に直線状に増加；
- ・ 24 ~ 35 分：80%（v / v）で一定。

溶離液の全流量は、約1.2 mL / 分であってよい。データの回収及び計算は、Shimadzu製のLabSolutionソフトウェアを用いて行うことができる。

40

【 0 0 5 1 】

[0046]上述したように、粗アセスルファミカリウム組成物は、上述の溶媒と環化剤とを接触させて環化剤組成物を形成すること（環状三酸化イオウ付加体組成物形成反応）；及び（例えば、加水分解、中和、及び処理によって）環状三酸化イオウ付加体から精製アセスルファミカリウム組成物を形成すること；によって形成される。好ましい態様においては、接触時間は、60分未満、例えば45分未満、30分未満、15分未満、10分未満、8分未満、5分未満、3分未満、又は1分未満（場合によっては、1秒~60分、例えば1秒~45分、1秒~30分、1秒~15分、1秒~10分、1分~45分、1分~30分、1分~15分、1分~10分、10秒~45分、10秒~30分、30秒~30分、1分~10分、3分~10分、又は5分~10分の範囲）であってよく；粗アセスル

50

アムカリウム組成物は、1 w p p b ~ 3 5 w p p m、例えば1 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 w p p b ~ 1 0 w p p m、1 w p p b ~ 5 w p p m、1 w p p b ~ 2 . 7 w p p m、1 0 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 9 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 2 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、1 0 w p p b ~ 5 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 0 0 w p p b ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウム（場合によっては、3 5 w p p m未満、例えば3 0 w p p m未満、2 5 w p p m未満、2 0 w p p m未満、1 5 w p p m未満、1 2 w p p m未満、1 0 w p p m未満、7 w p p m未満、5 w p p m未満、3 w p p m未満、又は1 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウム）を含み得；精製アセスルファムカリウム組成物は、1 w p p b ~ 3 5 w p p m、例えば1 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 w p p b ~ 1 0 w p p m、1 w p p b ~ 5 w p p m、1 w p p b ~ 2 . 7 w p p m、1 0 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 9 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 2 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、1 0 w p p b ~ 5 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 0 0 w p p b ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウム（場合によっては、3 5 w p p m未満、例えば3 0 w p p m未満、2 5 w p p m未満、2 0 w p p m未満、1 5 w p p m未満、1 2 w p p m未満、1 0 w p p m未満、7 w p p m未満、5 w p p m未満、3 w p p m未満、又は1 w p p m未満の5 - クロロ - アセスルファムカリウム）を含み得る。

10

【 0 0 5 2 】

20

[0047]特定の態様においては、接触時間は1 5 分未満であり、粗アセスルファムカリウム組成物は0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。

【 0 0 5 3 】

[0048]他の特定の態様においては、接触時間は5 分未満であり、粗アセスルファムカリウム組成物は0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。

【 0 0 5 4 】

30

[0049]他の特定の態様においては、接触時間は1 秒 ~ 1 0 分の範囲であり、粗アセスルファムカリウム組成物は1 w p p b ~ 3 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は1 w p p b ~ 3 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。

【 0 0 5 5 】

[0050]他の特定の態様においては、接触時間は1 秒 ~ 1 0 分の範囲であり、粗アセスルファムカリウム組成物は1 w p p b ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は1 w p p b ~ 5 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。

【 0 0 5 6 】

40

[0051]他の特定の態様においては、接触時間は1 秒 ~ 3 0 分の範囲であり、粗アセスルファムカリウム組成物は1 0 w p p b ~ 1 0 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、精製アセスルファムカリウム組成物は1 0 w p p b ~ 1 0 w p p mの5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む。

【 0 0 5 7 】

[0052]アセスルファムカリウム組成物（粗組成物及び／又は精製組成物）は、幾つかの場合においては他の不純物を含む可能性がある。代表的な不純物としては、中でもアセトアセタミド、アセトアセタミドスルホネート、及びアセトアセタミド - N - スルホン酸が挙げられる。アセスルファムカリウム組成物（粗組成物及び／又は精製組成物）はまた、重金属も含む可能性がある。有機不純物及び／又は重金属は、それぞれのアセスルファム

50

カリウム組成物（粗組成物又は精製組成物）の全重量を基準として1 w p p b ~ 2 5 w p p m、例えば1 0 0 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、5 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 w p p m ~ 5 w p p mの範囲の量で存在し得る。重金属は、比較的高い密度、例えば3 g / c m ³ より高く、又は7 g / c m ³ より高い密度を有する金属として定義される。代表的な重金属としては、鉛及び水銀が挙げられる。幾つかの場合においては、粗又は精製アセスルファムカリウム組成物は、1 w p p b ~ 2 5 w p p m、例えば1 0 0 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、5 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 w p p m ~ 5 w p p mの範囲の量の水銀を含み得る。限界値に関しては、粗又は精製アセスルファムカリウム組成物は、2 5 w p p m未満、例えば2 0 w p p m未満、1 5 w p p m未満、1 0 w p p m未満、又は5 w p p m未満の水銀を含み得る。幾つかの場合においては、粗又は精製アセスルファムカリウム組成物は、1 w p p b ~ 2 5 w p p m、例えば1 0 0 w p p b ~ 2 0 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、5 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 w p p m ~ 5 w p p mの範囲の量の鉛を含み得る。限界値に関しては、粗又は精製アセスルファムカリウム組成物は、2 5 w p p m未満、例えば2 0 w p p m未満、1 5 w p p m未満、1 0 w p p m未満、又は5 w p p m未満の鉛を含み得る。幾つかの場合においては、膜プロセスによって水酸化カリウムが形成される場合には、得られる粗又は精製アセスルファムカリウム組成物は、存在したとしても非常に低いレベルの水銀、例えば1 0 w p p m未満、5 w p p m未満、3 w p p m未満、1 w p p m未満、5 0 0 w p p b未満、又は1 0 0 w p p b未満の水銀を有し得る。

【 0 0 5 8 】

[0053]幾つかの態様においては、アセスルファムカリウム組成物（粗組成物、中間組成物、及び／又は精製組成物）は、アセトアセタミド - N - スルホン酸、例えば3 7 w p p m未満、例えば3 5 w p p m未満、3 0 w p p m未満、2 5 w p p m未満、2 0 w p p m未満、1 5 w p p m未満、1 2 w p p m未満、1 0 w p p m未満、7 w p p m未満、5 w p p m未満、3 w p p m未満、1 w p p m未満、0 . 8 w p p m未満、0 . 5 w p p m未満、又は0 . 3 w p p m未満のアセトアセタミド - N - スルホン酸を含み得る。幾つかの場合においては、精製アセスルファムカリウム組成物は、アセトアセタミド - N - スルホン酸を実質的に含まず、例えばアセトアセタミド - N - スルホン酸を含まない。範囲に関しては、精製アセスルファムカリウム組成物は、1 w p p b ~ 3 7 w p p m、例えば1 0 w p p b ~ 3 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 2 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 2 w p p m、1 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、1 0 w p p b ~ 7 w p p m、1 0 w p p b ~ 5 w p p m、1 0 w p p b ~ 3 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 5 w p p m、1 0 0 w p p b ~ 1 0 w p p m、又は1 0 0 w p p b ~ 5 w p p mのアセトアセタミド - N - スルホン酸を含み得る。アセトアセタミド - N - スルホン酸は副反応によって形成される可能性がある。上述の温度（及び場合によっては接触時間）のパラメーターを用いるとまた、アセトアセタミド - N - スルホン酸の低い量も与えられる。

【 0 0 5 9 】

[0054]幾つかの態様においては、粗アセスルファムカリウム組成物を処理して精製アセスルファムカリウム組成物を得る。しかしながら、幾つかの場合においては、おそらくは5 - クロロ - アセスルファムカリウムとアセスルファムカリウムとの化学的類似性のために、処理工程によって5 - クロロ - アセスルファムカリウムを除去することができない。驚くべきことに、ここに開示するプロセス工程を用いることによって、粗アセスルファムカリウム組成物の精製前に、反応スキーム中において不純物の減少又は排除が有利に与えられる。したがって、5 - クロロ - アセスルファムカリウムを除去するのに粗アセスルファムカリウム組成物の精製に頼る必要性が有益に減少する。幾つかの態様においては、アセスルファムカリウム組成物（粗組成物及び／又は精製組成物）は、粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する5 - クロロ - アセスルファムカリウムの少なくとも9 0 %、例えば少なくとも9 3 %、少なくとも9 5 %、又は少なくとも9 9 %を含む。

【 0 0 6 0 】

中間反応パラメーター：

[0055]高純度のアセスルファムカリウムを製造するための反応を下記においてより詳細に記載する。

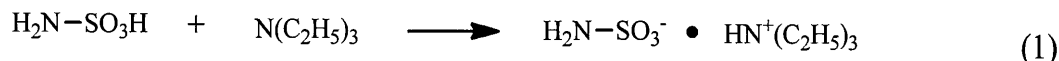
【 0 0 6 1 】

アミドスルファミン酸塩形成反応：

[0056]第 1 の反応工程においては、スルファミン酸とアミンを反応させてスルファミン酸塩を形成する。アミンとしてトリエチルアミンを用いてトリエチルアンモニウムスルファミン酸塩を生成させる代表的な反応スキームを、下記の反応 (1) において示す。

【 0 0 6 2 】

【化 1 - 4】



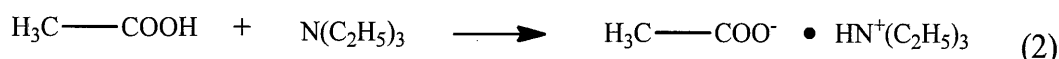
10

【 0 0 6 3 】

[0057]第 1 の反応混合物中には酢酸も存在し、下記の反応 (2) において示されるように、これがアミン、例えばトリエチルアミンと反応してアンモニウムアセテート、例えばトリエチルアンモニウムアセテートが形成される。

【 0 0 6 4 】

【化 2】



【 0 0 6 5 】

[0058]これらの反応において用いるアミンは広く変化してよい。好ましくは、アミンはトリエチルアミンを含む。一態様においては、アミンは、トリメチルアミン、ジエチルプロピルアミン、トリ - n - プロピルアミン、トリイソプロピルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリ - n - ブチルアミン、トリイソブチルアミン、トリシクロヘキシルアミン、エチルジシクロヘキシルアミン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、ベンジルジメチルアミン、ピリジン、置換ピリジン類、例えばピコリン、ルチジン、コリジン、又はメチルエチルピリジン、N - メチルピペリジン、N - エチルピペリジン、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルピペラジン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] - ノン - 5 - エン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] - ウンデス - 7 - エン、1, 4 - ジアザビシクロオクタン、テトラメチルヘキサメチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン、テトラメチルプロピレンジアミン、テトラメチルブチレンジアミン、1, 2 - ジモルホリルエタン、ペンタメチルジエチルトリアミン、ペンタエチルジエチレントリアミン、ペンタメチルジプロピレントリアミン、テトラメチルジアミノメタン、テトラプロピルジアミノメタン、ヘキサメチルトリエチレントトラミン、ヘキサメチルトリプロピレントトラミン、ジイソブチレントリアミン、トリイソプロピレントリアミン、及びこれらの混合物からなる群から選択することができる。

20

30

【 0 0 6 6 】

アセトアセタミド塩形成反応：

[0059]反応 (1) において形成されたら、スルファミン酸塩をアセトアセチル化剤と反応させて、アセトアセタミド塩、好ましくはアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩を形成する。好ましくは、アセトアセチル化剤はジケテンを含むが、ジケテンと共に又はジケテンを用いないで他のアセトアセチル化剤を用いることができる。

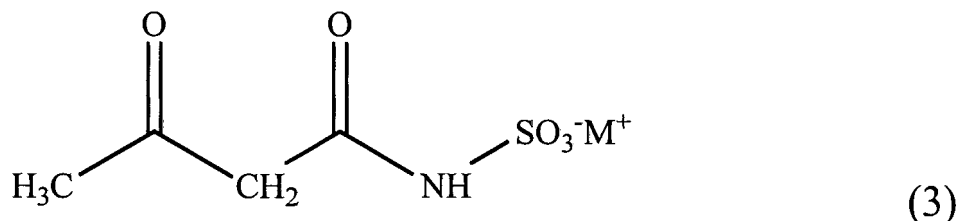
40

【 0 0 6 7 】

[0060]一態様においては、得られるアセトアセタミド塩は次式 (3) に対応する。

【 0 0 6 8 】

【化 3】



【 0 0 6 9 】

式中、 M^+ は適当なイオンである。好ましくは、 M^+ は、アルカリ金属イオン又は N^+ $\text{R}_1 \text{R}_2 \text{R}_3 \text{R}_4$ である。 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、互いに独立して、有機基又は水素、好ましくは H 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、アリール、及び / 又はアラルキルであってよい。好ましい態様においては、 R_1 は水素であり、 R_2 、 R_3 、及び R_4 はアルキル、例えばエチルである。

10

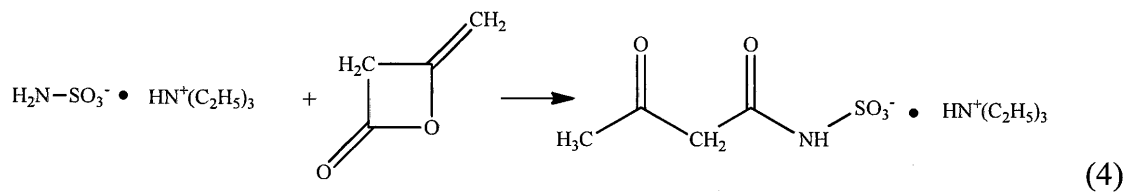
【 0 0 7 0 】

[0061]アセトアセタミド塩を形成するための代表的な反応スキームは、反応物質としてトリアルキルアンモニウムアミドスルファミン酸塩及びジケテンを用いて、下記の反応 (4) において示すようにアセトアセタミドトリエチルアンモニウム塩を生成させる。

【 0 0 7 1 】

【化 4】

20



【 0 0 7 2 】

[0062]一態様においては、反応は、触媒 (広く変化してよい) の存在下で行う。幾つかの態様においては、触媒は 1 種類以上のアミン及び / 又はホスフィンを含む。好ましくは、触媒はトリエチルアミンを含む。幾つかの場合においては、トリメチルアミンは触媒及び反応物質の両方として働く。

30

【 0 0 7 3 】

[0063]アミドスルファミン酸塩形成反応及びアセトアセタミド塩形成反応を別々の反応器内で行う一態様においては、第 2 の反応混合物は、アミドスルファミン酸塩、ジケテン、及び触媒、例えばトリエチルアミンを含む。好ましくは、触媒を第 1 の反応から第 2 の反応の反応混合物に繰り越す。次に、第 2 の反応混合物を、アセトアセタミド塩を形成するのに有効な条件にかけると。

【 0 0 7 4 】

[0064]一態様においては、第 2 の反応混合物の組成は第 1 の反応混合物の組成と同様であってよい。好ましい態様においては、アミドスルファミン酸塩形成反応の反応生成物が、第 2 の反応混合物のアミドスルファミン酸塩成分を与える。上述の成分に加えて、第 2 の反応混合物は、第 1 の反応からの反応副生成物、又は未反応の出発物質を更に含む可能性がある。

40

【 0 0 7 5 】

[0065]一態様においては、アセトアセチル化剤、例えばジケテンの量は、少なくとも供給される反応物質のアミドスルファミン酸塩と等モル量でなければならない。一態様においては、このプロセスは過剰のジケテンを用いることができるが、過剰の量は好ましくは 30 モル % 未満、例えば 10 モル % 未満である。より大きな過剰量も意図される。

【 0 0 7 6 】

[0066]アミドスルファミン酸塩形成反応及び / 又はアセトアセタミド塩形成反応は、有

50

機溶媒を用いることができる。好適な不活性有機溶媒としては、反応において出発物質、環化剤、最終生成物、及び／又は触媒と望ましくない形態で反応しない任意の有機溶媒が挙げられる。溶媒は、好ましくはアミドスルファミン酸塩を少なくとも部分的に溶解する能力を有する。代表的な有機溶媒としては、好ましくは４個以下の炭素原子を有するハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロフルオロエチレン；脂肪族ケトン、好ましくは３～６個の炭素原子を有するもの、例えばアセトン、メチルエチルケトン；脂肪族エーテル、好ましくは４又は５個の炭素原子を有する環式脂肪族エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン；低級脂肪族カルボン酸、好ましくは２～６個の炭素原子を有するもの、例えば酢酸、プロピオン酸；脂肪族ニトリル、好ましくはアセトニトリル；炭酸及び低級脂肪族カルボン酸のＮ－アルキル置換アミド、好ましくは５個以下の炭素原子を有するアミド、例えばテトラメチル尿素、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン；脂肪族スルホキシド、好ましくはジメチルスルホキシド、及び脂肪族スルホン、好ましくはスルホランが挙げられる。

【００７７】

【0067】特に好ましい溶媒としては、ジクロロメタン（塩化メチレン）、１，２－ジクロロエタン、アセトン、氷酢酸、及びジメチルホルムアミドが挙げられ、ジクロロメタン（塩化メチレン）が特に好ましい。溶媒は、単独か又は混合物のいずれかで用いることができる。一態様においては、溶媒はハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒であり、好ましくは溶媒はジクロロメタンである。クロロホルム及びテトラクロロメタンも代表的な溶媒である。

【００７８】

【0068】一態様においては、アセトアセタミド塩形成反応は、 $-30 \sim 50$ 、例えば $0 \sim 25$ の範囲の温度で行う。反応圧は広く変化させることができる。好ましい態様においては反応は大気圧で行うが、他の圧力も意図される。反応時間は、好ましくは０．５時間～１２時間、例えば１時間～１０時間の範囲で広く変化させることができる。一態様においては、反応は、アミドスルファミン酸塩を導入してジケテンを計量投入することによって行う。他の態様においては、反応は、ジケテンを導入してアミドスルファミン酸塩を計量投入することによって行う。反応は、ジケテン及びアミドスルファミン酸を導入して触媒を計量投入することによって行うことができる。

【００７９】

【0069】形成されたら、場合によってはそれぞれの反応生成物を１以上の精製工程にかけ、例えば、溶媒を、例えば蒸留によって反応生成物から分離することができ、残渣（主としてアセトアセタミド－Ｎ－スルホネート）を、例えばアセトン、酢酸メチル、又はエタノールのような好適な溶媒から再結晶することができる。

【００８０】

【0070】一般的に言うと、スルファミン酸とトリエチルアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成する工程、アミドスルファミン酸塩とジケテンを反応させてアセトアセタミド塩を形成する工程、及びジクロロメタンと三酸化イオウを反応させて環化剤組成物を形成する工程は、順不同で行う。これらの工程のそれぞれは、互いに独立して行うことができる。幾つかの場合においては、これらの工程は、これらを環化反応、例えばアセトアセタミド塩を三酸化イオウと反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する反応の前に行う限りにおいて任意の順番で行うことができる。

【００８１】

環化及び加水分解：

【0071】アセトアセタミド塩を、溶媒の存在下において、環化剤、例えば環化剤組成物中の環化剤と反応させて、環状三酸化イオウ付加体、及び幾つかの場合においては不純物を含む環状（三酸化イオウ）付加体組成物を形成する。幾つかの場合においては、環状三酸化イオウ付加体形成反応の前に冷却工程を行う。一態様においては、環化は、少なくとも等モル量の環化剤を用いることによって行う。環化剤は、不活性の無機又は有機溶媒中に溶解することができる。環化剤は、一般にモル過剰、例えばアセトアセタミド塩の全モル

10

20

30

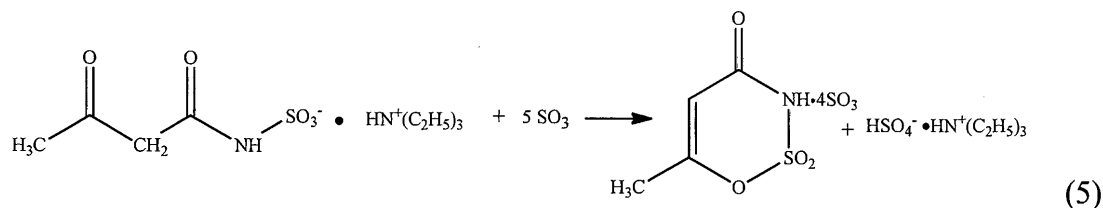
40

50

数を基準として 20 倍以下過剰量、又は 10 倍以下過剰量で用いる。環化剤として三酸化イオウを用いる代表的な環化反応を下記の反応 (5) において示す。

【0082】

【化 5】



10

【0083】

[0072]一態様においては、環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比は、少なくとも 1 : 1、例えば少なくとも 2 : 1、又は少なくとも 5 : 1 である。一態様においては、環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比は、1 : 1 ~ 25 : 1、例えば 1 : 1 ~ 10 : 1、2 : 1 ~ 10 : 1、又は 5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲である。

【0084】

[0073]環化剤は、アセトアセタミド塩の閉環を開始する任意の化合物であってよい。三酸化イオウが好ましい環化剤であるが、他の環化剤の使用が意図される。

[0074]好適な不活性無機又は有機溶媒は、三酸化イオウ、或いは反応の出発物質又は最終生成物と望ましくない形態で反応しない液体である。好ましい有機溶媒としては、好ましくは 4 個以下の炭素原子を有するハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば塩化メチレン（ジクロロメタン）、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロフルオロエチレン；炭酸と低級脂肪族アルコール、好ましくはメタノール又はエタノールとのエステル；好ましくは 4 個以下の炭素原子を有するニトロアルカン、特にニトロメタン；アルキル置換ピリジン類、好ましくはコリジン；及び脂肪族スルホン、好ましくはスルホランが挙げられるが、これらに限定されない。環化反応のために特に好ましい溶媒としては、ジクロロメタン（塩化メチレン）、1, 2 - ジクロロエタン、アセトン、氷酢酸、及びジメチルホルムアミドが挙げられ、ジクロロメタン（二塩化メチレン）が特に好ましい。他の溶媒、例えばここで言及した他の溶媒も溶媒として好適である可能性がある。溶媒は、単独か又は混合物のいずれかで用いることができる。一態様においては、溶媒はハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒であり、好ましくは溶媒はジクロロメタンである。このプロセスは、これらの溶媒を単独か又はその混合物で用いることができる。

20

30

【0085】

[0075]幾つの場合においては、環化剤組成物中の溶媒は、(1) 濃硫酸、(2) 液体二酸化イオウ、又は(3) 不活性有機溶媒から選択することができる。

[0076]好ましい態様においては、アセトアセタミド塩形成反応及び環化反応の両方において同じ溶媒を用いる。1つの利益として、アセトアセタミド塩形成反応において得られる溶液を、アセトアセタミド塩形成反応生成物を単離することなく、環化において直ちに用いることができる。

40

【0086】

[0077]一態様においては、環化反応のための反応温度は、-70 ~ 175、例えば -40 ~ 60 の範囲である。反応を行う圧力は広く変化させることができる。一態様においては、反応は、0.01 MPa ~ 10 MPa、例えば 0.1 MPa ~ 5 MPa の範囲の圧力で行う。好ましくは、反応は大気圧で行う。

【0087】

[0078]アセトアセタミド塩を環化反応器に導入することができ、環化剤組成物、例えば場合によっては溶媒中の環化剤の溶液を反応器中に計量投入することができる。好ましい態様においては、両方の反応物質（アセトアセタミド塩及び環化剤）を同時に反応器中に供給する。一態様においては、まず環化剤組成物を反応器中に導入し、アセトアセタミド

50

塩を加える。好ましくは、環化剤組成物の少なくとも一部を反応器中に導入し、次に、好ましくは上記に記載の温度を維持しながら、アセトアセタミド塩及び（更なる）環化剤を連続的か又は何回かに分けて計量投入する。

【 0 0 8 8 】

[0079]アセトアセタミド塩を反応器に導入することができ、環化剤組成物を反応器中に計量投入することができる。好ましい態様においては、両方の反応物質を同時に反応器中に供給する。一態様においては、まず環化剤組成物を反応器中に導入し、アセトアセタミド塩を加える。好ましくは、環化剤組成物の少なくとも一部を反応器中に導入し、次に、好ましくは上記に記載の温度を維持しながら、アセトアセタミド塩及び（更なる）環化剤を連続的か又は何回かに分けて計量投入する。

10

【 0 0 8 9 】

[0080]環状三酸化イオウ付加体組成物からの粗アセスルファムカリウム組成物の形成は、幾つかの態様においては、環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H 組成物を形成する工程；アセスルファム - H 組成物中のアセスルファム - H を中和して粗アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；及び粗アセスルファムカリウム組成物からアセスルファムカリウム組成物を形成する工程；を含む。

【 0 0 9 0 】

[0081]環状三酸化イオウ付加体は、通常の手段によって、例えば水を用いて加水分解することができる。而して、形成工程に、環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H 組成物を形成する工程を含ませることができる。アセスルファム - H は甘味料酸と呼ばれる。

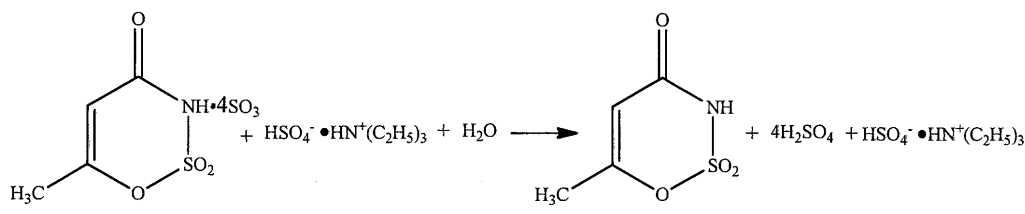
20

【 0 0 9 1 】

[0082]代表的な加水分解反応スキームを下記の反応（ 6 ）において示す。

【 0 0 9 2 】

【化 6】



(6)

30

【 0 0 9 3 】

[0083]水を加えることによって相分離が引き起こされる。加水分解によって形成される甘味料酸のアセスルファム - H（ 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 - オキサジアジン - 4 - オン 2 , 2 - ジオキシド ）の大部分、例えば少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、又は少なくとも 90 % は、有機相中に存在する。甘味料酸の残りは水相中に存在し、これは抽出して、場合によっては有機相中の甘味料酸に加えることができる。反応媒体としてジクロロメタンを用いる場合には、例えば三酸化イオウを基準としてモル過剰の水又は氷を、環状三酸化イオウ付加体 / 三酸化イオウ溶液に加えることができる。

40

【 0 0 9 4 】

[0084]幾つかの場合においては、加水分解工程は、水を環状三酸化イオウ付加体に加えることを含む。好ましい態様においては、水とアセトアセタミド塩との重量比は、 1 . 3 : 1 より高く、例えば 1 . 5 : 1 より高く、 1 . 7 : 1 より高く、 2 : 1 より高く、又は 2 . 2 : 1 より高い。これらの比を用いることによって、中和された粗アセスルファムカリウム組成物中におけるアセトアセタミド - N - スルホン酸及び / 又はアセトアセタミドの形成の減少をもたらすことができ、例えば粗アセスルファムカリウム組成物がここで議論する量のアセトアセタミド - N - スルホン酸を含むようにすることができる。

【 0 0 9 5 】

[0085]驚くべきことに、加水分解反応に最初に水を供給する温度、並びに反応パラメー

50

ター、例えば温度が、不純物の生成、例えば有機物の生成、又は5 - クロロ - アセスルファムカリウムの生成に対して有益な効果を有する可能性があることが見出された。より低い温度、例えば約 - 35 より低い温度、又は - 22 より低い温度においては、氷が反応混合物中に蓄積する傾向がある。この氷が融解するにつれて、更なる反応の開始が引き起こされて、温度が速やかに上昇した。この温度の上昇は、驚くべきことに、非常により高いレベルの不純物を含む生成物をもたらした。幾つかの場合においては、加水分解は、環状三酸化イオウ付加体に加水分解水を加えて加水分解反応混合物を形成すること、及び、この混合物を反応させてアセスルファム - H 組成物を形成することを含む。幾つかの態様においては、加水分解反応混合物の温度、又は加水分解水を反応器に供給する温度を、
 - 35 より高く、例えば - 30 より高く、 - 25 より高く、 - 24 より高く、 - 23 より高く、 - 22 より高く、 - 21.5 より高く、 - 21 より高く、又は - 20 より高い温度に維持する。範囲に関しては、加水分解反応混合物の温度、又は加水分解水を反応器に供給する温度は、場合によっては - 35 ~ 0、例えば - 30 ~ - 5、 - 20 ~ - 5、 - 30 ~ - 20、 - 25 ~ - 21、又は - 25 ~ - 21.5 の範囲の温度に維持する。

10

【0096】

[0086]水を加えた後、反応溶媒、例えばジクロロメタンを蒸留によって除去することができ、或いは有機相中に残留するアセスルファム - H をより好適な溶媒で抽出することができる。好適な溶媒は、硫酸に対して十分に安定で、満足できる溶解能力を有するものである。他の好適な溶媒としては、炭酸のエステル、例えば炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、及び炭酸エチレン、又は有機モノカルボン酸のエステル、例えばギ酸イソプロピル及びギ酸イソブチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、及び酢酸ネオペンチル、或いはジカルボン酸のエステル又は水と非混和性のアミド、例えばテトラブチル尿素が好適である。酢酸イソプロピル及び酢酸イソブチルが特に好ましい。

20

【0097】

[0087]有機相を合わせて、例えば Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させる。アルカリ水溶液を有機相に適当に加えることによって、抽出において繰り越された硫酸を除去することができる。この目的のために、水相において到達する pH が、抽出剤及び水の同じ二相系中の同じ濃度の純粋な 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 3 - オキサチアジン - 4 - オン 2, 2 - ジオキシドのものに相当するようになるまで、アルカリ希水溶液を有機相に加えることができる。

30

【0098】

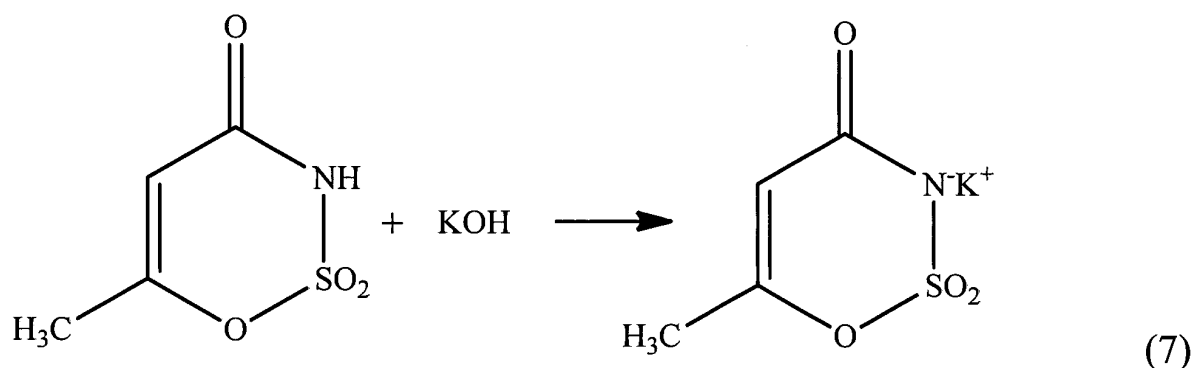
中和：

[0088]アセスルファム - H の中和によって、アセスルファム - H の非毒性の塩、例えばアセスルファムカリウムが生成する。一態様においては、中和は、アセスルファム - H を適当な塩基、例えば水酸化カリウム、特に膜法で製造された水酸化カリウムと反応させることによって行う。他の好適な塩基としては、例えば KOH 、 KHCO_3 、 K_2CO_3 、及びカリウムアルコラートが挙げられる。中和剤として水酸化カリウムを用いる代表的な反応スキームを下記の反応 (7) において示す。

【0099】

40

【化 7】



10

【 0 1 0 0 】

[0089] 幾つかの場合においては、中和は低い pH レベルで行うか又はかかる pH レベルに維持し、これによって有利なことに、不純物、例えばアセトアセタミド塩の形成の減少又は排除を更にもたらすことができる。この文脈において、「行う」とは、中和工程を低い pH レベルにおいて開始することを意味し、「維持」とは、工程を、中和工程全体にわたって pH が低い pH 範囲内に確実に維持されるように行うことを意味する。一態様においては、中和工程は、10.0 より低く、例えば 9.5 より低く、9.0 より低く、8.5 より低く、8.0 より低く、7.5 より低く、7.0 より低く、又は 6.5 より低い pH で行うか、又はかかる pH に維持する。範囲に関しては、中和工程は、好ましくは、6.0 ~ 10.0 の間、例えば 6.5 ~ 9.5 の間、7.0 ~ 9.0 の間、又は 7.5 ~ 8.5 の間の pH において行うか、又はかかる pH に維持する。

20

【 0 1 0 1 】

[0090] 幾つかの場合においては、中和工程中の pH は、アセスルファム - H 及び中和剤（及び更には溶媒）を含む中和反応混合物の成分を操作することによって所望の範囲内に維持することができる。例えば、中和反応混合物の組成物には、1 重量% ~ 95 重量%、例えば 10 重量% ~ 85 重量%、又は 25 重量% ~ 75 重量% の中和剤；及び 1 重量% ~ 95 重量%、例えば 10 重量% ~ 85 重量%、又は 25 重量% ~ 75 重量% のアセスルファム - H を含ませることができる。これらの濃度範囲は、中和剤及びアセスルファム - H の混合物（溶媒を含まない）を基準とする。

30

【 0 1 0 2 】

[0091] 一態様においては、カリウム塩基水溶液を用いて、アセスルファム - H を中和して、精製された有機抽出相から直接抽出することができる。次に、アセスルファムカリウムを、適当な場合には溶液の蒸発後に結晶形態で沈澱析出させ、これはまた精製のために再結晶することができる。

【 0 1 0 3 】

[0092] 一態様においては、このプロセスは、小規模バッチプロセス又は実験室スケールのプロセスではない。例えば、精製アセスルファムカリウム組成物を製造するための本発明方法は、バッチあたり少なくとも 50 グラム、例えばバッチあたり少なくとも 100 グラム、バッチあたり少なくとも 500 グラム、バッチあたり少なくとも 1 キログラム、又はバッチあたり少なくとも 10 キログラムの精製アセスルファムカリウム組成物を生産することができる。速度に関しては、本発明方法は、1 時間あたり少なくとも 50 グラム、例えば 1 時間あたり少なくとも 100 グラム、1 時間あたり少なくとも 500 グラム、1 時間あたり少なくとも 1 キログラム、又は 1 時間あたり少なくとも 10 キログラムの精製アセスルファムカリウム組成物を生産することができる。

40

【 0 1 0 4 】

[0093] 図 1 は、ここに記載した方法にしたがう代表的なアセスルファムカリウムプロセス 100 を示す。プロセス 100 は、アミドスルファミン酸塩形成反応器 102、及びアセトアセタミド塩形成反応器 104 を含む。図 1 は 2 つの中間体形成反応のための別々の反応器を示しているが、他の構成、例えば一反応器プロセスは本方法の意図の範囲内であ

50

る。スルファミン酸供給ライン 106 を通して、スルファミン酸をアミドスルファミン酸塩形成反応器 102 に供給する。アミン供給ライン 108 を通して、1 種類以上のアミン、好ましくはトリエチルアミンをアミドスルファミン酸塩形成反応器 102 に供給する。スルファミン酸及び 1 種類又は複数のアミンに加えて、酢酸も（供給ライン 110 を通して）アミドスルファミン酸塩形成反応器 102 に供給する。アミドスルファミン酸塩形成反応器 102 内で得られる反応混合物は、上記で議論した通りである。アミドスルファミン酸塩形成反応器 102 内において、スルファミン酸とアミンを（酢酸の存在下で）反応させて粗アミドスルファミン酸塩組成物を生成させて、ライン 112 を通して反応器 102 から排出する。示してはいないが、アミドスルファミン酸塩形成反応器 102 内に、反応溶媒、例えばジクロロメタンも存在させることができる。

10

【0105】

[0094]ライン 112 内の粗アミドスルファミン酸塩組成物を、アセトアセタミド塩形成反応器 104 に送る。供給ライン 114 を通して、ジケテンをアセトアセタミド塩形成反応器 104 に供給する。アセトアセタミド塩形成反応器 104 内において、アミドスルファミン酸塩とジケテンを反応させて粗アセトアセタミド塩組成物を生成させ、ライン 118 を通して反応器 104 から排出する。示してはいないが、アセトアセタミド塩形成反応器 104 内にジクロロメタンも存在させることができる。

【0106】

[0095]供給ライン 121 及び 123 を通して、環化剤（二酸化イオウ）及び溶媒（ジクロロメタン）を容器 119 に供給する。容器 119 は、好ましくは、その中で（上記で議論した）環化剤組成物が形成される冷却容器である。ライン 125 を通して、環化剤組成物を容器 119 から排出する。

20

【0107】

[0096]ライン 118 を通して、粗アセトアセタミド塩組成物を環化反応器 120 に送る。また、（ライン 125 を通して）冷却された環化剤組成物も環化反応器 120 に送る。ライン 125 は、好ましくは、ここで議論した材料で、且つここで議論した滞留時間を容易にするような寸法及び形状で形成される。環化反応器 120 内において、ライン 118 内の粗アセトアセタミド塩組成物中のアセトアセタミド塩を環化して、ライン 124 を通して環状三酸化イオウ付加体流を排出する。

【0108】

30

[0097]ライン 124 内の環状三酸化イオウ付加体は、加水分解反応器 126 に送る。水供給ライン 128 を通して水を加水分解反応器 126 に供給する。加水分解反応器 126 内において、環状三酸化イオウ付加体を加水分解して粗アセスルファム - H 組成物を生成させ、これをライン 130 を通して加水分解反応器 126 から排出して、相分離ユニット 132 に送る。相分離ユニット 132 によって、ライン 130 の内容物を、有機相 134 及び水相 136 に分離する。有機相 134 は、主要量のライン 130 内のアセスルファム - H、及び溶媒、例えば塩化メチレンを含む。水相 136 は、ライン 137 を通して排出され、これはトリエチルアンモニウムスルフェート、並びに場合によっては硫酸及び少量のアセスルファム - H を含む。この水相は、更に精製して、アセスルファム - H 及び / 又はトリエチルアンモニウムスルフェートを分離及び / 又は回収することができる。回収されたアセスルファム - H は、有機相からのアセスルファムと合わせることができる（図示せず）。

40

【0109】

[0098]有機相 134 を相分離ユニット 132 から排出し、これは（ライン 140 を通して）抽出カラム 138 に送る。水供給ライン 142 を通して水を抽出カラム 138 に供給する。水によってライン 140 の内容物から残留スルフェートを抽出し、精製されたアセスルファム - H 組成物をライン 144 を通して抽出カラム 138 から排出する。抽出されたスルフェートはライン 145 を通して抽出カラム 138 から排出する。

【0110】

[0099]有機相を相分離ユニット 132 から排出して、（ライン 140 を通して）抽出カ

50

ラム 1 3 8 に送る。水供給ライン 1 4 2 を通して水を抽出カラム 1 3 8 に供給する。水によってライン 1 4 0 の内容物から残留スルフェートを抽出し、精製されたアセスルファム - H 流をライン 1 4 4 を通して抽出カラム 1 3 8 から排出する。抽出されたスルフェートはライン 1 4 5 を通して抽出カラム 1 3 8 から排出する。

【 0 1 1 1 】

[0100] ライン 1 4 4 内の精製されたアセスルファム - H 組成物は、中和ユニット 1 4 6 に送る。また、中和ユニット 1 4 6 に（ライン 1 4 8 を通して）水酸化カリウムも供給する。水酸化カリウムによって精製されたアセスルファム - H 組成物中のアセスルファム - H が中和されて、アセスルファムカリウム、ジクロロメタン、水、水酸化カリウム、及び不純物、例えば 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む生成物が生成し、これをライン 1 5 0 を通して中和ユニット 1 4 6 から排出する。この生成物は、粗アセスルファムカリウム組成物とみなすことができる。

10

【 0 1 1 2 】

[0101] ライン 1 5 0 内の生成物は、相分離ユニット 1 6 0 に送る。相分離ユニット 1 6 0 は、ライン 1 5 0 内の生成物を有機相 1 6 2 及び水相 1 6 4 に分離する。水相 1 6 4 は、主要量のライン 1 5 0 内のアセスルファムカリウム及び若干の不純物を含む。有機相 1 6 2 は、水酸化カリウム、ジクロロメタン、及び水を含み、これらの成分を回収するために更に処理することができる。水相 1 6 4（更なる処理を行っていない）は、粗アセスルファムカリウム組成物とみなすことができる。水相 1 6 4 は、場合によっては処理して精製アセスルファムカリウム組成物を形成することができる。

20

【 0 1 1 3 】

[0102] 水相 1 6 4 は、ライン 1 6 6 を通して処理ユニット 1 5 6 に送る。処理ユニット 1 5 6 内において、水相 1 6 4 を処理して精製アセスルファムカリウム組成物（販売することができる製品）を得る（流れ 1 5 2 を通して排出するように示されている）。精製アセスルファムカリウム組成物に加えて、ジクロロメタン及び水酸化カリウムを分離することができる。これらの成分は、ライン 1 5 4 を通して処理ユニット 1 5 6 から排出する。流れ 1 5 4 の内容物は、回収及び／又はプロセスに再循環することができる。

【 0 1 1 4 】

[0103] 粗アセスルファムカリウム生成物流は、アセスルファムカリウム、ジクロロメタン、水、及び水酸化カリウムを含む。ライン 1 5 0 内の粗アセスルファムカリウム生成物流は、更なる処理に送って精製されたアセスルファムカリウムを回収することができる。これは流れ 1 5 2 を通して排出するように示されている。精製されたアセスルファムカリウムに加えて、流れ 1 5 4 によって示されるように、ジクロロメタン及び水酸化カリウムを粗アセスルファムカリウム生成物流から分離することができる。流れ 1 5 4 の内容物は、回収及び／又はプロセスに再循環することができる。

30

【 0 1 1 5 】

[0104] 本発明はまた次の形態に関する。

[0105] 形態 1：精製アセスルファムカリウム組成物を製造する方法であって、

（ a ）溶媒と環化剤を接触させて環化剤組成物を形成する工程；

（ b ）アセトアセタミド塩を前記環化剤組成物中の前記環化剤と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程；及び

40

（ c ）前記環状三酸化イオウ付加体から、非塩素化アセスルファムカリウム及び 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；

を含み；

工程（ a ）の開始から工程（ b ）の開始までの接触時間は 6 0 分未満である上記方法。

【 0 1 1 6 】

[0106] 形態 2：前記形成する工程が、

前記環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H を含むアセスルファム - H 組成物を形成すること；及び

50

前記アセスルファム - H 組成物中の前記アセスルファム - H を中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を形成すること；及び

前記粗アセスルファムカリウム組成物から前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成すること；

を含む、形態 1 の方法。

【 0 1 1 7 】

[0107]形態 3：前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、上記の形態のいずれかの方法。

[0108]形態 4：前記接触時間が 1 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 1 8 】

[0109]形態 5：前記接触時間が 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 1 9 】

[0110]形態 6：前記粗アセスルファムカリウム組成物が 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、上記の形態のいずれかの方法。

[0111]形態 7：前記精製アセスルファムカリウム組成物が、前記粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する 5 - クロロ - アセスルファムカリウムの少なくとも 9 0 重量 % を含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 0 】

[0112]形態 8：前記加水分解が、環状三酸化イオウ付加体に水を加えて加水分解反応混合物を形成することを含み、前記加水分解反応混合物の温度を - 3 5 ~ 0 の範囲の温度に維持する、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 1 】

[0113]形態 9：前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、上記の形態のいずれかの方法。

[0114]形態 1 0：スルファミン酸とアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成すること；及び

前記アミドスルファミン酸塩とアセトアセチル化剤を反応させてアセトアセタミド塩を形成すること；

を更に含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 2 】

[0115]形態 1 1：前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 3 】

[0116]形態 1 2：前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、上記の形態のいずれかの方法。

[0117]形態 1 3：前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の重金属を含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 4 】

[0118]形態 1 4：前記環化剤組成物が、クロロメチルクロロスルフェート、メチル - ビス - クロロスルフェート、及びこれらの混合物から選択される 1 重量 % 未満の化合物を含む、上記の形態のいずれかの方法。

【 0 1 2 5 】

[0119]形態 15 : 前記反応を、35 分未満の、反応物質の供給の開始から反応物質の供給の終了までの環化反応時間の間行う、上記の形態のいずれかの方法。

[0120]形態 16 : 前記環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比が少なくとも 1 : 1 である、上記の形態のいずれかの方法。

【0126】

[0121]形態 17 : 前記環化剤組成物を 15 未満の温度に冷却することを更に含む、上記の形態のいずれかの方法。

[0122]形態 18 : 前記環化剤が三酸化イオウを含み、前記溶媒がジクロロメタンを含む、上記の形態のいずれかの方法。

【0127】

[0123]形態 19 : 形態 1 ~ 18 のいずれかの方法から製造されるか又は製造することができるか、或いは得ることができるか又は得られる精製アセスルファムカリウム組成物。

[0124]形態 20 : 非塩素化アセスルファムカリウム ;

0.001 wppm ~ 2.7 wppm の 5 - クロロ - アセスルファムカリウム ; 及び

0.001 wppm ~ 5 wppm の重金属 ;

を含む、形態 19 の精製アセスルファムカリウム組成物。

【0128】

[0125]形態 21 : 精製アセスルファムカリウム組成物を製造する方法であって、スルファミン酸とトリエチルアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成する工程 ;

前記アミドスルファミン酸塩とジケテンを反応させてアセトアセタミド塩を形成する工程 ;

ジクロロメタンと三酸化イオウを反応させて環化剤組成物を形成する工程 ;

前記アセトアセタミド塩を前記環化剤組成物中の前記三酸化イオウと反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程 ;

前記環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H 組成物を形成する工程 ; 及び

前記アセスルファム - H を中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び 10 wppm 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程 ;

を含み、

工程 (a) の開始から工程 (b) の開始までの接触時間は 10 分未満である上記方法。

【0129】

[0126]形態 22 : 前記環化剤組成物を 15 未満の温度に冷却することを更に含む、形態 21 の方法。

[0127]形態 23 : 非塩素化アセスルファムカリウム、及び 35 wppm 未満、好ましくは 0.001 wppm ~ 2.7 wppm の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含むアセスルファムカリウム組成物。

【0130】

[0128]形態 24 : 37 wppm 未満、好ましくは 1 wppb ~ 5 wppm のアセトアセタミド - N - スルホン酸を更に含む、形態 23 のアセスルファムカリウム組成物。

[0129]形態 25 : 0.001 wppm ~ 5 wppm の有機不純物、及び / 又は 0.001 wppm ~ 5 wppm の少なくとも 1 種類の重金属を更に含む、上記の形態のいずれかのアセスルファムカリウム組成物。

【0131】

[0130]形態 26 : 前記少なくとも 1 種類の重金属が、水銀、鉛、及び両方からなる群から選択される、上記の形態のいずれかのアセスルファムカリウム組成物。

[0131]形態 27 : 前記水銀が 1 wppb ~ 20 wppm の量で存在する、上記の形態のいずれかのアセスルファムカリウム組成物。

【0132】

10

20

30

40

50

[0132]形態 28 : 前記鉛が 1 w p p b ~ 2 5 w p p m の量で存在する、上記の形態のいずれかのアセスルファムカリウム組成物。

【実施例】

【0133】

実施例 1 :

[0133]液体三酸化イオウ及びジクロロメタンを連続的に供給し、接触させて（環化剤組成物を形成し）、それぞれ 1 2 2 0 k g / 時及び 8 0 0 0 k g / 時でスタティックミキサー中に投入して冷却した。冷却された環化剤組成物の温度は 1 1 ° であつた。混合物をスタティックミキサー中に 5 分未満保持し、次に環化反応器中に供給した。したがって、接触時間は 5 分未満であつた。環化反応器内で、三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物を、ジクロロメタン中のアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩（アセトアセタミド塩）の溶液と反応させた。得られた環化生成物を加水分解及び後処理して、（非塩素化）アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を得た。上記で議論した H P L C 装置及び技術を用いて、5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量に関する試験を行った。特に、H P L C 分析は、CBM-20 Shimadzu コントローラーを有し、CC250/4.6 Nucleodur 100-3 C18 ec (2 5 0 × 4 . 6 m m) MACHEREY NAGEL カラムを装備した Shimadzu 製の LC Systems H P L C ユニットを用いて行った。（243 nm の波長における）検出のために、Shimadzu SPD-M20A フォトダイオードアレイ検出器を用いた。分析は、23 ° のカラム温度において行った。溶離液として、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート（3 . 4 g / L 及び全溶液の 6 0 % ）、及びアセトニトリル（H P L C グレード）（3 0 0 m L / L 及び全溶液の 4 0 % ）の水溶液を用いた。溶離は均一濃度（イソクラティック）溶離であつた。全溶離液の全体的な流量は約 1 m L / 分であつた。データの回収及び計算は、Shimadzu 製の LabSolution ソフトウェアを用いて行った。1 w p p m の検出限界では、5 - クロロ - アセスルファムカリウムは検出されなかつた。

【0134】

比較例 A :

[0134]ジクロロメタン中の 5 2 8 ミリモルの三酸化イオウを調製し、20 ° において 2 0 日間貯蔵した。この三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物を攪拌容器に供給した。ジクロロメタン中の 1 0 0 ミリモルのアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩を、攪拌容器中に 3 0 分間連続的に供給することによって三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物と反応させた。接触時間は 2 0 日であつた。2 分間更に攪拌した後、5 0 m L の水を加えることによって反応混合物を加水分解し、ここに記載するように後処理した。上記で議論した H P L C 装置及び技術を用いて、5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量に関する試験を行った。粗アセスルファムカリウムは 4 9 6 0 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムの不純物含量を有していた。

【0135】

実施例 2 並びに比較例 B 及び C :

[0135]1 0 0 ミリモルの純度 9 9 . 5 % のスルファミン酸を、還流を行いながら、フラスコ内の 5 0 m L のジクロロメタン中に懸濁した。連続攪拌下において、1 0 5 ミリモルのトリメチルアミンを約 3 分以内に加えた。この時間中に、酸 / 塩基発熱反応のために温度が約 4 2 ° （ジクロロメタンの沸点）まで上昇した。この反応混合物を、フラスコ内に固体の沈澱が見られなくなるまで、更に約 1 5 分間攪拌した。次に、第 1 の反応混合物に 1 0 ミリモルの酢酸を加えて、更に約 1 5 分間攪拌した。この時点で、酢酸添加の 7 分以内に 1 1 0 ミリモルのジケテンを滴加して第 2 の反応混合物を形成した。ジケテンの全部を第 2 の反応混合物に加えて、約 1 5 分間の反応時間の後、この第 2 の反応混合物を冷却した。得られた冷却された第 2 の反応混合物は、約 3 0 % のアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩を含んでいた。必要に応じて、冷却した第 2 の反応混合物の更なるバッチを調製した。このアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩を下記に議論するように用いた。

【 0 1 3 6 】

[0136] フラスコ内において約 15 重量 % の三酸化イオウと約 85 重量 % のジクロロメタンを互いと接触させることによって、三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物（環化剤組成物）を調製した。

【 0 1 3 7 】

[0137] 実施例 2 並びに比較例 B 及び C のそれぞれに関して、反応フラスコ（メカニカルスターラー、温度計、及び供給容器を取り付けた 4 口丸底フラスコ）を、イソプロパノール及びドライアイスの混合物を含む冷却浴中に配置した。約 200 g のアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩溶液、及び約 577 g の三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物を計量した。環化反応を開始する前に、この組成物を種々の時間保持した。それぞれの例に関する接触時間を表 1 に示す。

【 0 1 3 8 】

【表 1】

表 1：接触時間

例	接触時間
実施例 2	1 時間
比較例 B	4 日間
比較例 C	5 日間

【 0 1 3 9 】

[00138] それぞれの例に関して、フラスコをイソプロパノール及びドライアイスの混合物を含む冷却浴中に配置した。まず、三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物全体の約 15 重量 %（約 87 g）を、メカニカルスターラーによる連続攪拌下で反応フラスコに供給した。反応フラスコ内容物の温度が（冷却バッチによって）-35 に達した時点で、三酸化イオウ / ジクロロメタン組成物の残り、及びアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩溶液の全部を反応フラスコ中に供給した。環状三酸化イオウ付加体の形成前、例えばアセトアセタミド - N - スルホネートトリエチルアンモニウム塩溶液を反応フラスコに供給する前に溶媒が環化剤と接触した時間は、1 時間未満であった。供給速度は、供給 / 環化反応中において反応フラスコの内容物の温度が -25 ~ -35 の間に維持されるように制御した。反応物質を供給した後、反応を更に約 1 分間進行させた。次に、冷却浴を取り外した。

【 0 1 4 0 】

[0139] 約 1 分後、反応フラスコ内容物の温度は約 -22 に達した。この時点で、脱イオン水を反応フラスコに供給することによって、加水分解を開始した。水は 10 分間にわたって供給した。加水分解反応は発熱性であった。水は、温度が -20 ~ -5 の間に維持されるようにゆっくりと加えた。水を加えた後、反応混合物を室温に到達させた。

【 0 1 4 1 】

[0140] 加水分解生成物を、分液漏斗によって相分離した。より重質の有機甘味料酸 - ジクロロメタン相（アセスルファム - H 組成物）を分離して取り出し、残留した水相は廃棄した。

【 0 1 4 2 】

[0141] アセスルファム - H 組成物中のアセスルファム - H を、10 % 水酸化カリウム溶液で中和した。中和は 25 ± 1 で行った。水酸化カリウムの添加は 20 分以内に完了した。

【 0 1 4 3 】

[0142] 中和工程が完了した後、分液漏斗を用いて更なる相分離を行って、アセスルファムカリウム（及び若干の不純物）を含む水相、及び有機相を得た。水相は粗アセスルファムカリウム組成物とみなされる。水相を、不純物、例えば 5 - クロロアセスルファムカリ

ウムに関して分析した。5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量に関する試験は、上記で議論した H P L C 装置及び技術を用いて行った。残りのジクロロメタン相は廃棄した。

【 0 1 4 4 】

[0143]実施例 1 及び 2 並びに比較例 A ~ C の不純物分析の結果を表 2 に示す。

【 0 1 4 5 】

【表 2】

表 2 : 5-クロロアセスルファム K の含量

	接触時間	5-クロロアセスルファム K (粗組成物中), wppm
実施例 1	< 5 分間	不検出
実施例 2	1 時間	32
比較例 A	20 日間	4960
比較例 B	4 日間	54
比較例 C	5 日間	78

10

【 0 1 4 6 】

[0144]実施例において示されるように、5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量は接触時間によって影響を受けた。1 時間より長い接触時間を用いた場合（比較例 A ~ C）は、粗アセスルファムカリウム組成物中に相当量の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムが存在していた。重要なことに、接触時間を 1 時間より短く（実施例 2）、例えば 5 分より短く（実施例 1）維持すると、粗アセスルファムカリウム組成物は遙かにより少ない量の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含んでいた。

20

【 0 1 4 7 】

[0145]精製アセスルファムカリウム組成物を形成するためには、粗アセスルファム組成物の僅かで簡単な更なる処理しか必要でなかった。

[0146]Rotavapor中、減圧において約 5 0 % の水を粗アセスルファムカリウム組成物から蒸発除去した。得られた濃縮されたアセスルファムカリウム組成物は中間アセスルファムカリウム組成物とみなされ、これを次に + 5 の冷蔵庫内で冷却して、主としてアセスルファムカリウムを含む粗結晶を沈澱させた。

30

【 0 1 4 8 】

[0147]次に、この粗結晶を十分な水中に溶解し、この得られた溶液を 7 0 に加熱した。次に、溶液に活性炭粉末を加えた。次に、（活性炭が加えられた）溶液を濾過した。

[0148]濾過によって得られた濾液を室温に冷却して、主としてアセスルファムカリウムを含む結晶を形成した。これらの結晶を十分な水中に溶解し、水浴中で 7 0 に加熱した。

【 0 1 4 9 】

[0149]結晶及び活性炭のこの溶液に活性炭を加えた。次に、この溶液を濾過した。濾液を室温に冷却すると、アセスルファムカリウムの白色の結晶が形成された。これらの結晶は精製アセスルファムカリウム組成物とみなされる。

40

【 0 1 5 0 】

[0150]上記で議論した H P L C 装置及び技術を用いて、5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量に関する試験を行った。精製アセスルファムカリウム組成物の結晶は、同量（又は僅かに少ない量）の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含んでいた。

【 0 1 5 1 】

[0151]処理工程は、5 - クロロ - アセスルファムカリウム含量の著しい減少を示さなかった。クロロ - アセスルファムカリウムの化学構造がアセスルファムカリウムのものと類似しているので、結晶化のような標準的な精製手順を用いるクロロ - アセスルファムカリウムの分離は有効でないと考えられる。この分析は、ここに記載した粗アセスルファム組

50

成物の形成を導く工程中に 5 - クロロ - アセスルファムカリウムの生成を減少 / 排除することの重要性を示している。

【 0 1 5 2 】

[0152]本発明を詳細に記載したが、発明の精神及び範囲内の修正は当業者に容易に明らかになるであろう。上記の議論、当該技術における関連する知識、並びに背景及び詳細な説明に関連して上記で議論した参照文献（これらの開示事項は全て参照として本明細書中に包含する）を考慮すると。更に、上記及び / 又は添付の特許請求の範囲において示されている本発明の複数の形態並びに種々の態様及び種々の特徴の複数の部分を、完全か又は部分的に結合又は交換することができることを理解すべきである。当業者に認められるように、種々の態様の上記の記載においては他の態様を示すこれらの態様を他の態様と適当に組み合わせることができる。更に、当業者であれば、上記の記載は例示のみの目的であり、本発明を限定することは意図しないことを認識するであろう。

10

本発明の具体的態様は以下のとおりである。

[1]

精製アセスルファムカリウム組成物を製造する方法であって、

(a) 溶媒と環化剤を接触させて環化剤組成物を形成する工程；

(b) アセトアセタミド塩を前記環化剤組成物中の前記環化剤と反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程；及び

(c) 前記環状三酸化イオウ付加体から、非塩素化アセスルファムカリウム及び 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；

20

を含み；

工程 (a) の開始から工程 (b) の開始までの接触時間は 6 0 分未満である上記方法。

[2]

前記形成する工程が、

前記環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H を含むアセスルファム - H 組成物を形成すること；

前記アセスルファム - H 組成物中の前記アセスルファム - H を中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を形成すること；及び

30

前記粗アセスルファムカリウム組成物から前記精製アセスルファムカリウム組成物を形成すること；

を含む、[1]に記載の方法。

[3]

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、[2]に記載の方法。

[4]

前記接触時間が 1 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、[2]に記載の方法。

40

[5]

前記接触時間が 5 分未満であり、前記粗アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 5 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含み、前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 0 0 1 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、[2]に記載の方法。

[6]

前記粗アセスルファムカリウム組成物が 3 5 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、[2]に記載の方法。

[7]

50

前記精製アセスルファムカリウム組成物が、前記粗アセスルファムカリウム組成物中に存在する 5 - クロロ - アセスルファムカリウムの少なくとも 90 重量%を含む、[5]に記載の方法。

[8]

前記加水分解が、前記環状三酸化イオウ付加体に水を加えて加水分解反応混合物を形成することを含み、前記加水分解反応混合物の温度を - 35 ~ 0 の範囲の温度に維持する、[2]に記載の方法。

[9]

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、[8]に記載の方法。

10

[10]

スルファミン酸とアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成すること；及び前記アミドスルファミン酸塩とアセトアセチル化剤を反応させてアセトアセタミド塩を形成すること；
を更に含む、[1]に記載の方法。

[11]

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 001 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む、[1]に記載の方法。

[12]

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物を含む、[1]に記載の方法。

20

[13]

前記精製アセスルファムカリウム組成物が 0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の重金属を含む、[1]に記載の方法。

[14]

前記環化剤組成物が、クロロメチルクロロスルフェート、メチル - ビス - クロロスルフェート、及びこれらの混合物から選択される 1 重量%未満の化合物を含む、[1]に記載の方法。

[15]

前記反応を、35 分未満の、反応物質の供給の開始から反応物質の供給の終了までの環化反応時間の間行う、[1]に記載の方法。

30

[16]

前記環化剤組成物中の溶媒と環化剤との重量比が少なくとも 1 : 1 である、[1]に記載の方法。

[17]

前記環化剤組成物を 15 未満の温度に冷却することを更に含む、[1]に記載の方法。

[18]

前記環化剤が三酸化イオウを含み、前記溶媒がジクロロメタンを含む、[1]に記載の方法。

[19]

[1]に記載の方法から製造される精製アセスルファムカリウム組成物。

40

[20]

非塩素化アセスルファムカリウム；
0 . 001 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウム；及び
0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の重金属；
を含む、[19]に記載の精製アセスルファムカリウム組成物。

[21]

精製アセスルファムカリウム組成物を製造する方法であって、
スルファミン酸とトリエチルアミンを反応させてアミドスルファミン酸塩を形成する工程；

50

前記アミドスルファミン酸塩とジケテンを反応させてアセトアセタミド塩を形成する工程；

ジクロロメタンと三酸化イオウを反応させて環化剤組成物を形成する工程；

前記アセトアセタミド塩を前記環化剤組成物中の前記三酸化イオウと反応させて環状三酸化イオウ付加体を形成する工程；

前記環状三酸化イオウ付加体を加水分解してアセスルファム - H 組成物を形成する工程；及び

前記アセスルファム - H 組成物中のアセスルファム - H を中和して、非塩素化アセスルファムカリウム及び 35 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む粗アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；及び

粗アセスルファムカリウム組成物から、非塩素化アセスルファムカリウム及び 10 w p p m 未満の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含む精製アセスルファムカリウム組成物を形成する工程；

を含み、

工程 (a) の開始から工程 (b) の開始までの接触時間は 10 分未満である上記方法。

[2 2]

前記環化剤組成物を 15 未満の温度に冷却することを更に含む、[2 1] に記載の方法。

[2 3]

非塩素化アセスルファムカリウム、及び 35 w p p m 未満、好ましくは 0 . 001 w p p m ~ 2 . 7 w p p m の 5 - クロロ - アセスルファムカリウムを含むアセスルファムカリウム組成物。

[2 4]

37 w p p m 未満、好ましくは 1 w p p b ~ 5 w p p m のアセトアセタミド - N - スルホン酸を更に含む、[2 3] に記載のアセスルファムカリウム組成物。

[2 5]

0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の有機不純物、及び / 又は 0 . 001 w p p m ~ 5 w p p m の少なくとも 1 種類の重金属を更に含む、[2 3] に記載のアセスルファムカリウム組成物。

[2 6]

前記少なくとも 1 種類の重金属が、水銀、鉛、及びこれらの混合物からなる群から選択される、[2 5] に記載のアセスルファムカリウム組成物。

[2 7]

前記水銀が 1 w p p b ~ 20 w p p m の量で存在する、[2 6] に記載のアセスルファムカリウム組成物。

[2 8]

前記鉛が 1 w p p b ~ 25 w p p m の量で存在する、[2 6] に記載のアセスルファムカリウム組成物。

10

20

30

【図 1】

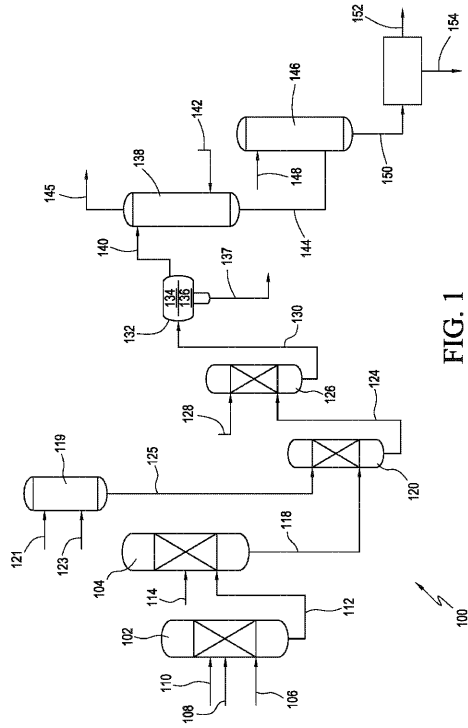


FIG. 1

フロントページの続き

(74)代理人 100129458

弁理士 梶田 剛

(74)代理人 100196597

弁理士 横田 晃一

(72)発明者 モレンコプフ, クリストフ

ドイツ国 6 5 9 2 9 フランクフルト・アム・マイン, ゼーバッハーシュトラッセ 1 2

(72)発明者 グレール, ペーター

ドイツ国 6 4 8 3 2 パベンハウゼン, シュトラスブルガホー・シュトラッセ 2 5

(72)発明者 ヤーダブ, アーピンド

ドイツ国 6 5 8 3 5 ヘッセン, リーダーバハ・アム・タウンス, エップシュタイナー・ヴェーク 5

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特開 2 0 0 5 - 2 6 3 7 7 9 (J P , A)

特開昭 6 2 - 1 2 9 2 7 7 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 7 6 9 1 9 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 3 3 1 5 6 5 (U S , A 1)

特開昭 6 2 - 2 0 9 5 7 9 (J P , A)

米国特許第 0 5 7 4 4 0 1 0 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)