



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 456**

51 Int. Cl.:
C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99960417 .6**

86 Fecha de presentación : **18.11.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1133518**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2001**

54 Título: **Un método para la preparación de éster metílico de N-neohexil-(α)-aspartil-L-fenilalanina a partir de intermedios de imidazolidin-4-ona.**

30 Prioridad: **19.11.1998 US 109132 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **The NutraSweet Company
200 World Trade Center, Suite 936
Merchandise Mart
Chicago, Illinois 60654, US**

72 Inventor/es: **Orlovski, Vladislav;
Prakash, Indra;
Scaros, Mike, G. y
Moore, Christine, M., V.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 277 456 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un método para la preparación de éster metílico de N-neohexil-(α)-aspartil-L-fenilalanina a partir de intermedios de imidazolidin-4-ona.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un método mejorado para la preparación de un derivado de aspartamo N-alquilado, que es un edulcorante particularmente útil.

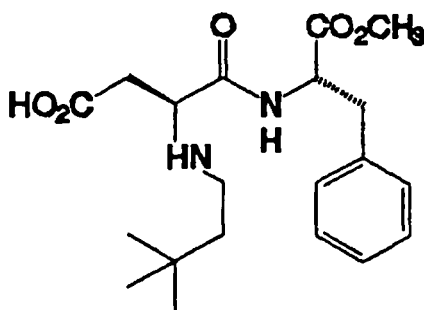
Técnica anterior relacionada

El éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, o neotamo, que tiene la fórmula mostrada a continuación, es un agente edulcorante no nutritivo sumamente intenso, útil para conferir dulzor a una amplia variedad de productos alimenticios.

20

25

30



Este edulcorante, descrito en la patente de EE.UU. n° 5.480.668, es aproximadamente 8.000 veces más dulce que la sacarosa, en una base en peso. Así, se pueden usar muy pequeñas cantidades de este edulcorante para producir alimentos y productos alimenticios que tienen un sabor igual de dulce que los productos alimenticios altamente calóricos disponibles actualmente.

Se han recogido varias síntesis de neotamo usando alquilación reductora de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído. La patente de EE.UU. n° 5.480.668 describe un método para añadir el 3,3-dimetilbutiraldehído a una mezcla de aspartamo y agente reductor en metanol. Se describe el cianoborohidruro sódico como un agente reductor útil. La patente de EE.UU. n° 5.510.508 describe un método usando hidrógeno a 1 bar o menos en presencia de un catalizador de platino o de paladio como agente reductor. En este método, se trató una disolución acuosa-alcohólica de pH 4,5-5 de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído a temperatura ambiente con el agente reductor. El producto se purificó mediante precipitación y filtración tras evaporar el alcohol de la solución.

La patente de EE.UU. n° 5.728.862 describe un método que comprende tratar una disolución de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído en un disolvente orgánico, con hidrógeno en presencia de un catalizador como agente reductor. Tras quitar el catalizador, se añadió agua para formar una disolución acuosa/disolvente orgánico, que contiene aproximadamente 17% a aproximadamente 30% del disolvente orgánico, en peso, a partir de la que se obtuvo neotamo mediante precipitación y filtración.

En resumen, la preparación de neotamo mediante alquilación reductora de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído puede llevarse a cabo mediante la adición de un agente reductor a una mezcla de aspartamo/3,3-dimetilbutiraldehído o adición de 3,3-dimetilbutiraldehído a una mezcla de aspartamo/agente reductor, típicamente en metanol o metanol acuoso. Agentes reductores útiles incluyen hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de platino y agentes reductores de hidruro, especialmente agentes reductores de borohidruro. Sin embargo, cada uno de estos métodos viene acompañado por la formación de varias impurezas, así como por la recuperación de materiales de partida sin reaccionar. Puesto que los agentes edulcorantes se usan fundamentalmente en alimentos para consumo humano, es extremadamente importante que tales agentes edulcorantes se produzcan usando métodos que proporcionen un producto de elevada pureza.

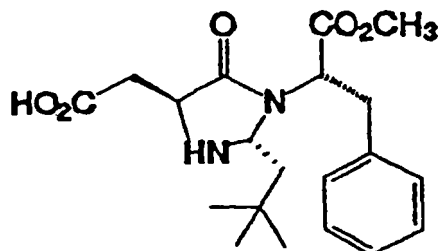
Por lo tanto, sería deseable desarrollar métodos muy eficaces y económicos para preparar neotamo de elevada pureza a partir de materiales disponibles fácilmente o que se pueden obtener fácilmente.

65

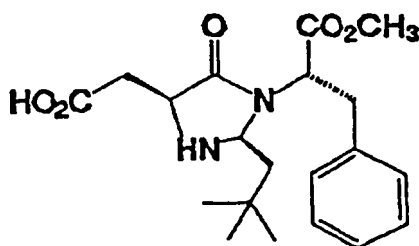
Sumario de la invención

Esta invención se refiere a la síntesis de éster 1-metílico de N-[N-3,3-dimetilbutil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (neotamo) mediante la reducción de un nuevo intermedio de imidazolidinona.

El método de esta invención es como se indica en la reivindicación 1. (i) El diacetato de α -metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (imidazolidinona trans) tiene la fórmula:



(ii) El diacetato de α -metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (imidazolidinona cis) tiene la fórmula:



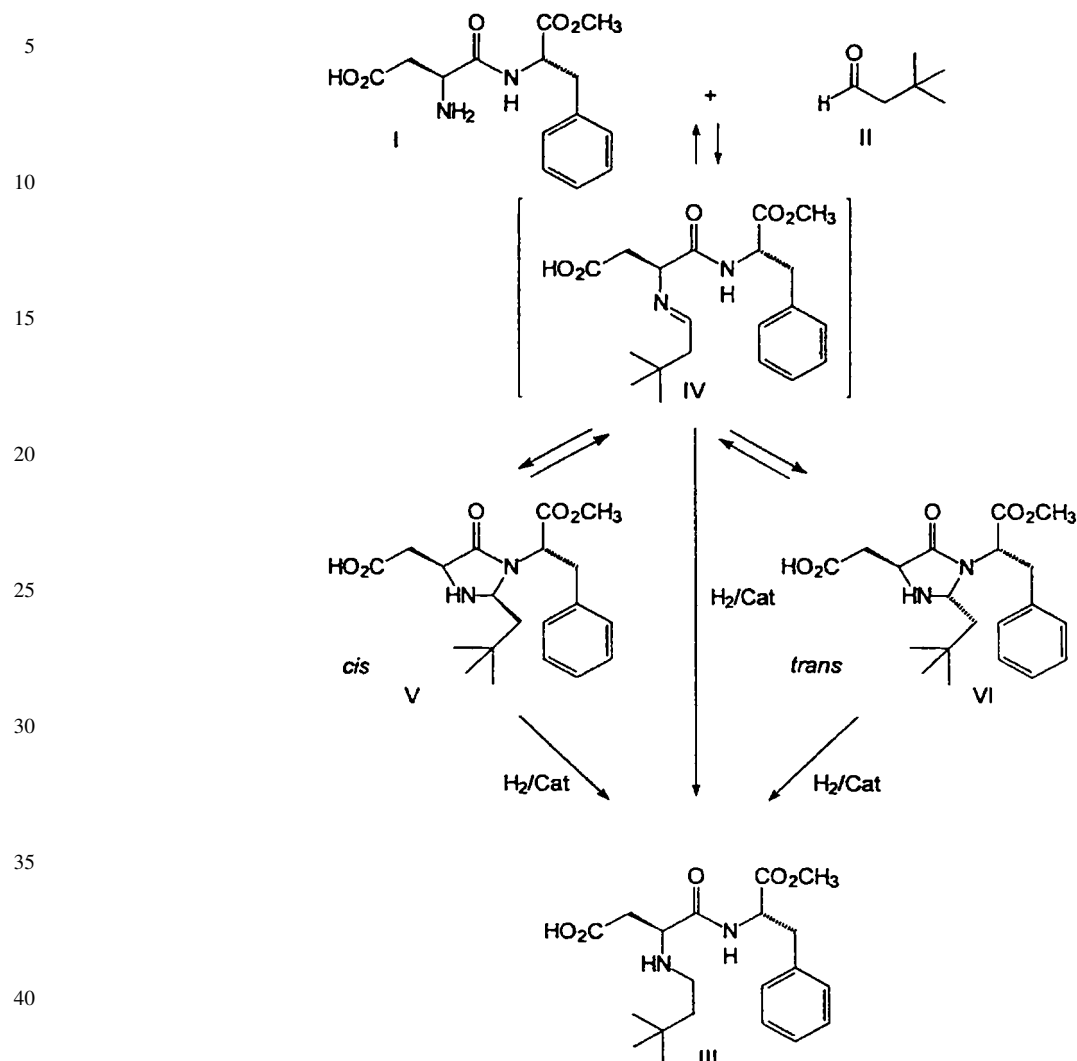
Esta invención también se refiere a las nuevas imidazolidinonas usadas en el método de esta invención.

Descripción detallada de la invención

El aspartamo I reacciona con 3,3-dimetilbutiraldehído (II) para formar neotamo (II) en condiciones de reacción de alquilación reductora, como se ilustra en el esquema I a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema I



45 El aspartamo (I) y el butiraldehído (II) reaccionan de manera reversible para formar una imina (IV), denominada también base de Schiff, y agua. Esta imina es un producto de la reacción de condensación del aldehído y aspartamo, que se puede convertir de nuevo en el aldehído de partida y aspartamo al añadir agua. En las condiciones de reacción especificadas en el método de esta invención, la imina se puede ciclar de manera reversible para formar una imidazolidinona de 5 miembros. Esta imidazolidinona puede tener estereoquímica *cis* o *trans*, y sufre un equilibrio en disolución basado en la estereoquímica relativa del resto 3,3-dimetilbutirilo y el resto metileno-carboxilo en las posiciones 2 y 4 del anillo heterocíclico. Alternativamente, estos isómeros de imidazolidinona se pueden designar como isómeros D y L, correspondiendo a los isómeros *cis* y *trans*, respectivamente. La ciclación de la imina proporciona tanto imidazolidinona *cis* (V) como imidazolidinona *trans* (VI).

55 Según una realización del método de esta invención, el aspartamo (I) se puede hacer reaccionar con 3,3-dimetilbutiraldehído para formar una mezcla de imina (IV) e imidazolidinonas (V y VI) que están en equilibrio con el aspartamo de partida (I) y el butiraldehído (II). En ausencia de agua, se desplaza el equilibrio hacia la formación de la imidazolidinona (V y VI); la presencia de agua desplaza el equilibrio a los productos de la hidrólisis/materiales de partida, aspartamo (I) y butiraldehído (II). La formación de imidazolidinona tendrá lugar tanto en presencia como en ausencia de agua. Sin embargo, se prefiere el uso de condiciones de reacción que favorezcan la formación de la imidazolidinona disminuyendo el contenido de agua de la mezcla de reacción. Por ejemplo, el uso de agentes de secado o reactivos químicos que reaccionan con agua de manera irreversible desplazarán la reacción hacia la formación de imidazolidinona.

65 De manera ventajosa, se ha descubierto que la imidazolidinona tiene solubilidad limitada en los disolventes y mezclas disolventes usados en el método de esta invención. La separación de imidazolidinona mediante precipitación de la imidazolidinona desde la mezcla de reacción es otro modo de variar las condiciones de equilibrio para favorecer la formación de la imidazolidinona. La imidazolidinona sólida se puede aislar fácilmente desde la mezcla de reacción

ES 2 277 456 T3

mediante filtración, decantación o centrifugación. El material sólido producido mediante el método de esta invención puede estar compuesto de una mezcla tanto de imidazolidinonas cis como trans. La mezcla de imidazolidinona sólida se puede usar tal como se aísla de la mezcla de reacción o se puede secar.

5 Como se ha indicado anteriormente, la selección apropiada del disolvente de reacción proporciona el aislamiento de imidazolidinona sólida mediante filtración desde la mezcla de reacción. Generalmente, la formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo en disolventes próticos polares o apróticos polares. Los disolventes que son útiles para la formación de imidazolidinona según esta invención incluyen alcoholes alquílicos C₁-C₄, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y sus mezclas o sus mezclas acuosas. Preferiblemente, la formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo en disolventes anhidros polares apróticos o polares próticos. Ejemplos de disolventes preferidos incluyen alcoholes alquílicos C₁-C₄, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetato de etilo anhidros o sus mezclas. Más preferiblemente la formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo en disolventes de alcoholes alquílicos C₁-C₄ anhidros, y lo más preferiblemente, la formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo en metanol anhidro (metanol absoluto).

15 El pH de la mezcla de reacción para la formación de la mezcla de imidazolidinona se encuentra típicamente entre 4,0 a 6,0, más preferiblemente entre 4,5 y 5,5. Si se desea, el pH de la mezcla de reacción se puede ajustar como corresponda.

20 La condensación de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído forma imidazolidinona. Esta condensación se puede llevar a cabo formando una mezcla del aspartamo y aldehído en un disolvente o mezcla disolvente seleccionado. El aspartamo y el aldehído se pueden añadir al disolvente o mezcla disolvente en cualquier orden. La formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo usando una razón molar de aspartamo a 3,3-dimetilbutiraldehído de 1:0,8 a 1:1,1. Preferiblemente, la formación de imidazolidinona se puede llevar a cabo mediante combinación usando una razón molar de aspartamo a 3,3-dimetilbutiraldehído de aproximadamente 1:0,98. Opcionalmente, en la mezcla de reacción se pueden incluir también agentes deshidratantes, tales como ortoformiato de trimetilo. Si se desea, el pH de la mezcla de reacción se puede ajustar como corresponda. La mezcla de reacción resultante, que puede ser heterogénea, se calienta a una temperatura de 20°C a 60°C, preferiblemente 35°C a 45°C durante aproximadamente 0,5 a 12 horas, y preferiblemente durante 1 a 2 horas. Al final de la reacción, los sólidos blancos que se han formado, se filtran, se lavan con disolvente y se secan para proporcionar una mezcla sólida de imidazolidinonas cis y trans (V y VI).

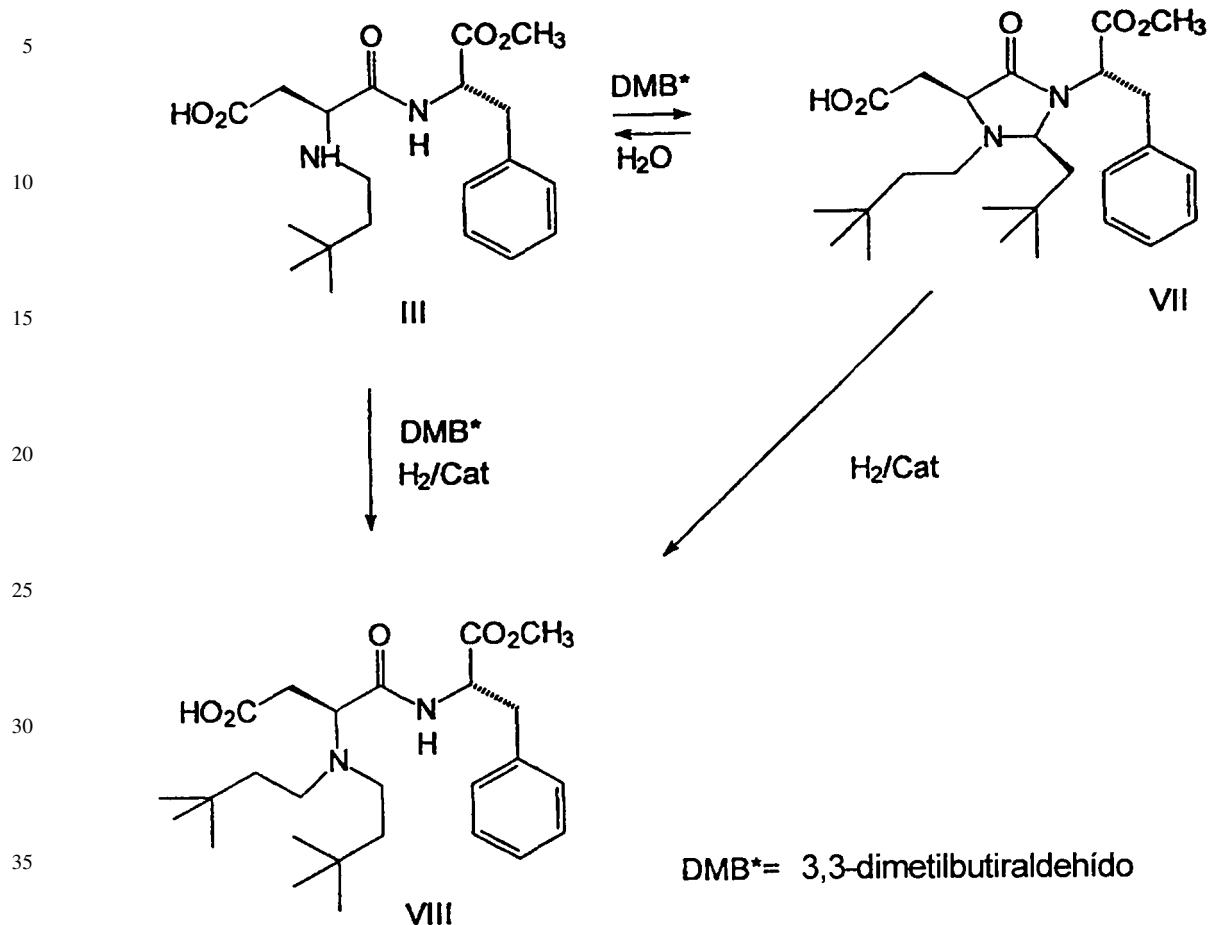
30 Como se ha indicado previamente, esta invención se dirige a un método para la preparación de neotamo (III) mediante tratamiento de imidazolidinona(s) nueva(s) en condiciones reductoras. Según el método de la invención, las imidazolidinonas se pueden convertir directamente, en condiciones reductoras, en neotamo o pueden sufrir una apertura de anillo para volverse a formar la imina, que después se puede reducir al neotamo. La conversión, en condiciones reductoras, de cada uno de los isómeros de imidazolidinona cis y trans forma neotamo. De manera ventajosa, la conversión de la mezcla de imidazolidinona, en condiciones reductoras, forma neotamo sin generar cantidades sustanciales de impurezas dialquiladas. El 3,3-dimetilbutiraldehído en exceso presente durante las alquilaciones reductoras convencionales conduce a la formación de impurezas de aspartamo dialquiladas, p.ej., aspartamo dialquilado (neotamo alquilado), impurezas de imidazolidinona dialquiladas o aspartamo dialquilado. Específicamente, el uso de 3,3-dimetilbutiraldehído forma impurezas de di-neohexil-aspartamo o di-neohexil-imidazolidinona. En el método de esta invención, cualquier exceso de 3,3-dimetilbutiraldehído que puede conducir a la formación de impurezas dialquiladas se puede separar de la mezcla sólida de imidazolidinona mediante filtración y/o secado de la mezcla sólida. Por tanto, la conversión de la(s) imidazolidinona(s) a neotamo se puede llevar a cabo en ausencia sustancial de butiraldehído. Sin embargo, debido a la capacidad de la imina, imidazolidinonas y materiales de partida, es decir, aspartamo y butiraldehído, de interconvertirse en presencia de agua, habrá presente algo de concentración del 3,3-dimetilbutiraldehído que mantenga el nivel de equilibrio, durante la reacción de hidrogenación catalítica. Así, aunque la formación de impurezas dialquiladas no se puede eliminar, se puede reducir sustancialmente usando el método de esta invención.

50 La imidazolidinona dialquilada (VII), di-neohexil-imidazolidinona, se puede formar por la reacción de neotamo (III) y 3,3-dimetilbutiraldehído en exceso, según el esquema II. De manera ventajosa, la reacción es reversible y la di-neohexil-imidazolidinona se hidroliza en presencia de agua para dar neotamo y 3,3-dimetilbutiraldehído, que se pueden separar fácilmente. Así, esta impureza de imidazolidinona dialquilada (VII) se puede separar fácilmente. El aspartamo dialquilado, o neo-hexil-neotamo (VIII), se puede preparar mediante alquilación reductora de neotamo con 3,3-dimetilbutiraldehído y se forma como impureza secundaria de la alquilación reductora de aspartamo y butiraldehído. En contraste con la imidazolidinona dialquilada, el aspartamo dialquilado no se hidroliza o descompone en agua y por tanto, no se puede separar tan fácilmente del neotamo deseado.

60

65

Esquema II



40 La conversión, en condiciones reductoras, de la mezcla de imidazolidinona a neotamo se puede llevar a cabo usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, condiciones reductoras, o agentes reductores, útiles en esta invención para convertir la mezcla de imidazolidinona en neotamo incluyen hidrogenación catalítica, catálisis homogénea, reducciones con hidruros metálicos, reducciones con metales en disolución y otras reducciones no metálicas, tales como las reducciones efectuadas mediante hidrazinadiimida, silanos, ácido fórmico, fotoreducciones o reducciones microbianas o enzimáticas, como describe Michael B. Smith, "Organic Synthesis", McGraw-Hill, Inc., Nueva York, NY, 1994. Preferiblemente, la conversión, o alquilación reductora, se lleva a cabo usando, por ejemplo, hidrogenación catalítica, zinc y ácido clorhídrico, cianoborohidruro sódico, acetoxiborohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro sódico, trifenilfosfina-iridio, borano en piridina o ácido fórmico. Lo más preferiblemente, la(s) imidazolidinona(s) se puede(n) reducir mediante hidrogenación catalítica.

50 La conversión, en condiciones de hidrogenación, de la mezcla de imidazolidinona a neotamo se lleva a cabo usando un catalizador de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a una presión y temperatura suficientes para que se produzca la conversión. Se puede usar cualquier catalizador de hidrogenación basado en platino o paladio para catalizar la hidrogenación de la(s) imidazolidinona(s) a neotamo. Catalizadores de hidrogenación útiles incluyen paladio sobre carbón activado, platino sobre carbón activado, negro de platino o negro de paladio. Otros catalizadores de hidrogenación incluyen, sin limitación, níquel sobre sílice, níquel sobre sílice y alúmina, níquel Raney, negro de rutenio, rutenio sobre carbón, óxido de paladio, hidróxido de paladio sobre carbón, negro de rodio, rodio sobre carbón y rodio sobre alúmina. Preferiblemente, se usan los catalizadores basados en paladio o en platino.

60 Más preferiblemente, la conversión catalítica en condiciones de hidrogenación, se lleva a cabo usando un catalizador de paladio sobre carbón al 5%. El catalizador se encuentra presente en la mezcla de reacción en una cantidad eficaz para producir neotamo con un rendimiento aceptable a partir de la(s) imidazolidinona(s). Generalmente, la razón en peso de catalizador a imidazolidinona(s) es 0,005:1 a 0,2:1, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,05:1. La presión del hidrógeno gaseoso usada para llevar a cabo la conversión en condiciones de hidrogenación de la(s) imidazolidinona(s) puede ser desde la atmosférica a aproximadamente 6,89 MPa (manométrica) (aproximadamente 1000 psig) preferiblemente, de 103 kPa (manométrica) a 689 kPa (manométrica), (de 15 psig a 100 psig). Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de hidrógeno de 276 kPa (manométrica) a 413 kPa (manométrica), (40 psig a 60 psig).

ES 2 277 456 T3

La hidrogenación catalítica de la(s) imidazolidinona(s) se puede llevar a cabo en disolventes apróticos polares o próticos polares. Ejemplos de disolventes incluyen alcoholes alquílicos C₁-C₄, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y similares, sus mezclas o sus mezclas acuosas. Preferiblemente, la hidrogenación se puede llevar a cabo en disolventes apróticos polares o próticos polares anhidros. Ejemplos de disolventes anhidros preferidos incluyen alcoholes alquílicos C₁-C₄, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo anhidros y similares o sus mezclas. Más preferiblemente, la hidrogenación se puede llevar a cabo en disolventes de alcoholes alquílicos C₁-C₄ anhidros, y lo más preferiblemente, la hidrogenación se puede llevar a cabo en metanol anhidro (metanol absoluto).

La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo mezclando primero la(s) imidazolidinona(s) y catalizador de hidrogenación en un disolvente o mezcla disolvente seleccionado. Después, se puede colocar la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno de 103 kPa (manométrica) a 689 kPa (manométrica) (15 a 100 psig) y la hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura de 20°C a 60°C, preferiblemente 35°C a 40°C durante aproximadamente 6 a 48 horas, y preferiblemente durante 12 a 16 horas. La disolución resultante, que contiene éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina se puede filtrar después para separar el catalizador de hidrogenación insoluble. Se pueden usar técnicas de filtración estándar. Preferiblemente, la disolución se filtra a través de una capa de materia filtrante, como celulosa o Celite[®]. Tras la filtración, el volumen de disolvente o mezcla disolvente usada en la reacción de hidrogenación se puede reducir mediante evaporación a presión reducida seguida de cristalización. De manera ventajosa, el catalizador de hidrogenación recuperado (tal como Pd, Pt) se puede volver a utilizar varias veces en la alquilación reductora. Si se usan otras condiciones reductoras o agentes reductores, como se ha descrito anteriormente, la mezcla de reacción se debe tratar de una manera consistente con la eliminación del exceso de agente reductor y la recuperación del producto de neotamo de la mezcla de reacción, usando técnicas convencionales.

La purificación del éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina se puede conseguir mediante recristalización o cromatografía en columna. Preferiblemente, el éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina se purifica usando las técnicas y procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.510.508, 5.480.668 y 5.782.862.

La preparación de neotamo mediante alquilación reductora de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído transcurre con el aislamiento de imidazolidinona. Se añade un agente reductor a una mezcla de aspartamo/3,3-dimetilbutiraldehído o se añade 3,3-dimetilbutiraldehído a una mezcla de aspartamo/agente reductor a una temperatura de 20°C a 60°C, preferiblemente 35°C a 40°C durante aproximadamente 6 a 48 horas, preferiblemente durante 12 a 16 horas, donde el agente reductor puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o platino, y la razón en peso de catalizador a aspartamo puede ser 0,005:1 a 0,2:1, preferiblemente aproximadamente 0,05:1, la presión del hidrógeno gaseoso puede ser desde la atmosférica hasta 6,89 MPa (manométrica) (aproximadamente 1000 psig), preferiblemente 103 kPa (manométrica) a 689 kPa (manométrica), (15 psig a 100 psig) y más preferiblemente 276 kPa (manométrica) a 413 kPa (manométrica), (40 psig a 60 psig). Los reactantes se pueden añadir en cualquier orden.

Los siguientes ejemplos tienen el fin de ilustrar ciertas realizaciones preferidas de la invención, y no implican limitación de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de imidazolidinonas diacetato de (α -metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α -metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

Se disolvió 3,3-dimetilbutiraldehído (10 g) en 100 ml de metanol anhidro seguido de adición de 10 g de aspartamo. La mezcla de reacción heterogénea se purgó con nitrógeno (3 veces) y se agitó (removió) en presencia de nitrógeno a 40°C durante 4 h. Al final de la reacción, los sólidos blancos que aparecieron se filtraron y se lavaron con metanol anhidro (2 x 30 ml). Tras secar en una estufa de vacío a 35°C durante 16 h (vacío 30 presión: 25" de Hg⁰ (84,6 kPa)), se obtuvieron 6,8 g de un sólido blanco. El análisis espectral (H&C-NMR, DMSO-d₆) y el análisis cromatográfico (HPLC) indicaron que el sólido obtenido era una mezcla de productos: 86,5% imidazolidinona cis (V), 5,5% imidazolidinona trans (VI) y 8% de aspartamo (I).

Ejemplo 2

Síntesis de éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α -metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI) y diacetato de α -metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

La mezcla de imidazolidinona sólida (5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 1, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de metanol absoluto (25 g, 32 ml) y 0,5 g de catalizador Pd/C (paladio sobre carbón) al 5% seco. El recipiente de reacción se purgó primero con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 40°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 2 x 15 ml de metanol anhidro. Los lavados y el filtrado se combinaron y el metanol se separó en un evaporador rotatorio a presión reducida para proporcionar 4,95 g de neotamo bruto. El análisis cromatográfico (HPLC) indicó que el neotamo bruto contenía: aspartamo (2,5% I),

ES 2 277 456 T3

neotamo (94,1% III), di-neohexil-aspartamo (2% VIII), di-neohexil-imidazolidinona (1,4% VII) (áreas de los picos normalizadas).

Ejemplo 3

5

Síntesis de éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α -metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI) y diacetato de α -metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

10 La mezcla de imidazolidinona sólida (4,5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 1, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de una disolución de metanol y agua/1:1 (25 g, 32 ml) y 1,1 g de catalizador Pd/C al 5%. El recipiente de reacción se purgó primero con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 40°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 2 x 15 ml de metanol. Los lavados y el filtrado se 15 combinaron y el metanol se separó en un evaporador rotatorio a presión reducida para proporcionar 4,3 g de neotamo bruto. El análisis cromatográfico (HPLC) indicó que el neotamo bruto contenía: aspartamo (8,4%), neotamo (87,5%), di-neohexil-aspartamo (3,2%) y di-neohexil-imidazolidinona (0,9%).

Ejemplo 4

20

Síntesis de diacetato de α -metil hidrógeno-3-(3,3-dimetilbutil)-2-L-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VII)

25 Se disolvió neotamo (41,60 g, 0,110 moles) en 230 ml de metanol anhidro. La disolución se calentó a 40°C y se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (11,01 g, 0,110 moles). La temperatura de la disolución se mantuvo a 40°C, y se agitó durante 90 minutos. El metanol se separó a vacío a 30°C para proporcionar un aceite amarillo, que cristalizó al dejarlo reposar. El producto bruto (20,0 g) se disolvió en 75 ml de metanol, se calentó a 50°C, se diluyó después con 50 ml de agua, que se añadió en una porción. La disolución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente para permitir la cristalización de la di-neohexil-imidazolidinona. El material se filtró y se secó a 40°C a vacío durante 12 horas para 30 dar 11,34 g de un polvo color hueso (98,6% pureza por HPLC); P.F: 132-134°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, 2H, Ar), 7,27 (tt, 1H, Ar), 7,22 (d, 2H, Ar), 3,94 (dd, 35 1H, CH), 3,82 (s, 1H, OCH_3), 3,41-3,55 (m, 6H, CH, CH_2), 2,55-2,80 (dd, 2H, CH_2), 2,16 (m, 2H, CH_2), 1,53 (m, 2H, CH_2), 1,27 (m, 2H, CH_2), 0,86 (s, 9H, CH_3), 0,81 (s, 9H, CH_3). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ (460,62): C: 67,80; H: 8,75; N: 6,08. Encontrado: C: 67,47; H: 8,61; N: 6,04.

Ejemplo 5

35

Preparación de éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (III) por hidrólisis de diacetato de α -metil hidrógeno-3-(3,3-dimetilbutil)-2-L-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VII)

40

La di-neohexil-imidazolidinona (10 g), obtenida según el método del ejemplo 4, se añadió a 100 ml de metanol acuoso (75 ml de agua/25 ml de metanol) y la mezcla resultante se calentó a 35-45°C durante 4-16 horas. El análisis cromatográfico (HPLC) de la mezcla de reacción indicó la presencia exclusiva (100%) de neotamo. No se detectó di-neohexil-imidazolidinona.

45

Ejemplo 6

Síntesis de éster metílico de N,N-di-(3,3-dimetilbutil)-L-aspartil-L-fenilalanina (VIII)

50 Se disolvió di-neohexil-imidazolidinona (VII, 4 g), obtenida según el método del ejemplo 4, en metanol anhidro (40 ml), seguido de adición de Pd/C al 10% (400 mg). La mezcla se hidrógeno a 40°C y a una presión de hidrógeno de 276 kPa durante 12 horas. El catalizador de paladio se separó mediante filtración a través de un lecho Celite®, que se lavó con metanol (2x20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se separaron a presión reducida a 40°C para dar 4 g de di-neohexil-aspartamo (90% de pureza por HPLC).

55

Ejemplo 7

Síntesis de éster metílico de N,N-di-(3,3-dimetilbutil)-L-aspartil-L-fenilalanina (VIII) a partir de éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (III)

60

65 Se hidrogenó (3447 kPa) una mezcla de éster metílico de N-(3,3-dimetilbutil)-L-aspartil-L-fenilalanina (III) (170 g, 0,449 moles), 3,3-dimetilbutiraldehído (II) (49,5 g, 0,494 moles) y Pd/C (4%, 25,5 g) en 1,2 l de metanol a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con metanol (2x500 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se separó a presión reducida. El sólido blanco de tipo céreo se disolvió en éter dietílico (3 l) y se lavó con agua (3x1,5 l). Las fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida, para proporcionar di-neohexil-aspartamo bruto que se purificó mediante varias trituraciones con éter dietílico. Rendimiento 144 g, (70%, >98% de pureza por HPLC). P.F: 111-113°C. FT-IR ν_{max} , cm^{-1} KBr: 3194, 3032, 2956, 2867, 1736, 1685 (amida I), 1558 (amida II), 1475, 1366, 1271, 744, 700. ^1H NMR (300

ES 2 277 456 T3

MHz, DMSO-d₆) δ: 8,02 (d, 1H, J=15,6), 7,26 (m, 5H), 4,49 (m, 1H), 3,68 (q, 1H, J=5,4), 3,62 (s, 3H), 3,05 (q, 1H), 2,97 (q, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 0,81 (s, 18H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 176,36 (1C), 172,09 (1C), 172,02 (1C), 137,21 (1C), 129,17 (2C), 128,46 (2C), 126,77 (1C), 60,71 (1C), 53,36 (1C), 51,90 (2C), 46,76 (2C), 41,78 (2C), 36,47 (1C), 31,02 (1C), 29,46 (1C), 29,24 (6C). MS (M+1): 463,4. Anal. Calc. Para C₂₆H₄₂N₂O₅ (462,63) C: 67,50; H: 9,15; N: 6,06. Encontrado: C: 67,21, 66,97; H: 9,20, 9,12; N: 5,93, 5,90.

Ejemplo 8

Síntesis de imidazolidinonas diacetato de (α-metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α-metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

Se cargó aspartamo (40 g) en un agitador Parr de 1,0 l, seguido de una disolución de 3,3-dimetilbutiraldehído (40 g) y metanol (100 ml, grado HPLC). El recipiente Parr se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (3 veces). Con nitrógeno, la mezcla se agitó a 40°C durante 4 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 60 ml (3x) de metanol (grado HPLC). Los sólidos se secaron a vacío a 35°C durante aproximadamente 18 horas para proporcionar 33,3 g de una mezcla de imidazolidinonas cis y trans (> 98%, predominantemente cis y aproximadamente 2% aspartamo mediante NMR).

Ejemplo 9

Síntesis de éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-α-aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α-metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α-metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

La mezcla de imidazolidinona (5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 8, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de paladio sobre carbón al 5% seco (0,5 g) y 25 g de metanol (grado HPLC). El frasco Parr se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 25°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 15 ml (2x) de metanol (grado HPLC). El filtrado y los lavados se combinaron y el metanol se separó usando un evaporador rotatorio a vacío. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C durante la noche para proporcionar 1,7 g de neotamo bruto. Al neotamo bruto seco, se añadieron metanol (3,6 g) y agua (8,5 g). La disolución se mezcló para obtener una disolución homogénea y después se almacenó en el refrigerador durante la noche para una cristalización estática. El material se filtró, se lavó con agua fría y se secó a 40°C a vacío durante 20 horas para dar 0,7 g (>85% mediante HPLC) de neotamo.

Ejemplo 10

Síntesis de éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-α-aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α-metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α-metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

La mezcla de imidazolidinona (5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 8, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de paladio sobre carbono al 5% seco (0,5 g) y 25 g de metanol (grado HPLC). El frasco Parr se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 40°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 15 ml (2x) de metanol (grado HPLC). El filtrado y los lavados se combinaron y el metanol se separó usando un evaporador rotatorio a vacío. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C durante la noche para proporcionar 5,7 g de neotamo bruto. Al neotamo bruto seco, se añadieron metanol (17,7 g) y agua (41,2 g). La disolución se mezcló para obtener una disolución homogénea y después se almacenó en el refrigerador durante la noche para una cristalización estática. El material se filtró, se lavó con agua fría y se secó a 40°C a vacío durante 20 horas para dar 3,2 g (>96% mediante HPLC) de neotamo.

Ejemplo 11

Síntesis de éster 1-metilico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-α-aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α-metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α-metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-α-L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

La mezcla de imidazolidinona (4,5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 8, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de paladio sobre carbono al 5% (con 61,45% de agua) (2,85 g) y 25 g de metanol/agua (1:1). El frasco Parr se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 25°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 15 ml (2x) de metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y el metanol se separó usando un evaporador rotatorio a vacío. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C durante la noche para proporcionar 0,5 g de neotamo bruto (47,2% aspartamo, 29,3% neotamo, 5,8% imidazolidinona cis, 4,2% imidazolidinona trans, 1,9% di-neohexil-aspartamo y 1,7% di-neohexil-imidazolidinona).

ES 2 277 456 T3

Ejemplo 12

Síntesis de éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina (III) a partir de imidazolidinonas diacetato de α -metil hidrógeno-D-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (VI), y diacetato de α -metil hidrógeno-L-2-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo- α -L-(fenilmetil)-1,4(L)-imidazolidina (V)

La mezcla de imidazolidinona (4,5 g), obtenida según el procedimiento del ejemplo 8, se cargó en un frasco Parr de 250 ml, seguido de la adición de paladio sobre carbón al 5% (con 61,45% de agua) (2,85 g) y 25 g de metanol/agua (1:1). El frasco Parr se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (3 veces), después con hidrógeno (3 veces). La presión de hidrógeno en el frasco Parr se fijó en 276 kPa, y la mezcla de reacción se hidrógeno a 40°C durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 15 ml (2x) de metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y el metanol se separó usando un evaporador rotatorio a vacío. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C durante la noche para proporcionar 2,1 g de neotamo bruto. Al neotamo bruto seco, se añadieron metanol (6,2 g) y agua (14,5 g). La disolución se mezcló para obtener una disolución homogénea y después se almacenó en el refrigerador durante la noche para una cristalización estática. El material se filtró, se lavó con agua fría y se secó a 40°C a vacío durante 20 horas para dar 1,1 g (>99% mediante HPLC) de neotamo.

Esta invención no ha de limitarse, excepto como se indica en las siguientes reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

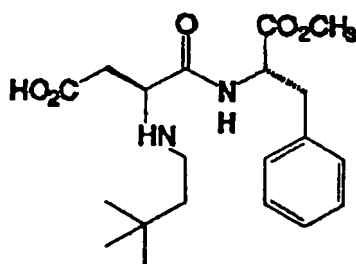
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina de fórmula

5



10

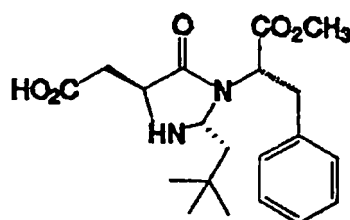
15

que comprende las etapas de reducir en un disolvente al menos un reactante seleccionado entre

20

(i) una imidazolidinona trans que tiene la fórmula:

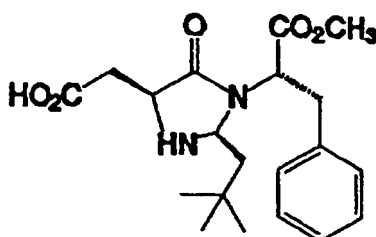
25



30

(ii) una imidazolidinona cis que tiene la fórmula:

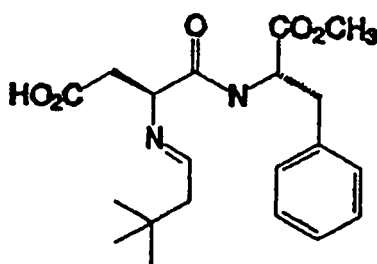
35



40

(iii) una imina que tiene la fórmula:

45



50

55

o (iv) sus mezclas para formar éster metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, donde dicho reactante es una mezcla de imidazolidinona que comprende (i) la imidazolidinona trans y (ii) la imidazolidinona cis, o (i) la imidazolidinona trans, (ii) la imidazolidinona cis y (iii) la imina, que comprende además la etapa de aislar dicha mezcla de imidazolidinona antes de la etapa de conversión en condiciones reductoras, donde dicha mezcla de imidazolidinona se forma haciendo reaccionar aspartamo con 3,3-dimetilbutiraldehído en un disolvente de reacción.

60

2. El método según la reivindicación 1, en el que el disolvente de dicha etapa reductora se selecciona del grupo que consiste en un alcohol alquílico C₁-C₄, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, sus mezclas y sus mezclas acuosas.

65

3. El método según la reivindicación 2, en el que el disolvente de dicha etapa reductora es un disolvente anhidro.

ES 2 277 456 T3

4. El método según la reivindicación 3, en el que el disolvente de dicha etapa reductora es metanol anhidro.

5. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que una mezcla de aspartamo y 3,3-dimetilbutiraldehído en dicho disolvente de reacción tiene un pH de 4,5 a 5,5.

6. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que la razón molar de aspartamo a 3,3-dimetilbutiraldehído es 1:0,8 a 1:1,1.

7. El método según cualquier reivindicación anterior, donde la razón molar de aspartamo a 3,3-dimetilbutiraldehído es aproximadamente 1:0,98.

8. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que el disolvente de reacción se selecciona del grupo que consiste en un alcohol alquílico C₁-C₄, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, sus mezclas y sus mezclas acuosas.

9. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que el disolvente de reacción es un disolvente anhidro.

10. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que el disolvente de reacción es metanol anhidro.

11. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa de reducción es mediante hidrogenación catalítica.

12. El método según la reivindicación 11, en el que la hidrogenación catalítica comprende tratar el reactante con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

13. El método según la reivindicación 12, en el que el catalizador de de hidrogenación es un catalizador basado en paladio, platino, rodio, níquel, rutenio o iridio.

14. El método según la reivindicación 12, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador basado en paladio o platino.

15. El método según la reivindicación 12, en el que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbón.

16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 12-15, en el que la razón en peso de catalizador de hidrogenación a reactante se encuentra en el intervalo de 0,005:1 a 0,2:1.

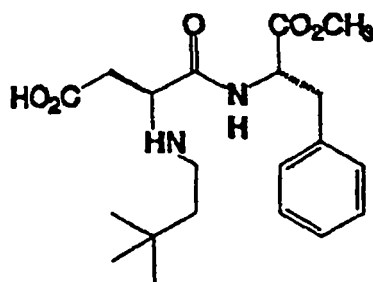
17. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 12-16, en el que la presión de hidrógeno se encuentra entre la presión atmosférica y 6,89 MPa.

18. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 12-17, en el que la temperatura es 20°C a 60°C.

19. El método según cualquier reivindicación anterior, en el que el éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina se recupera por cristalización desde el disolvente.

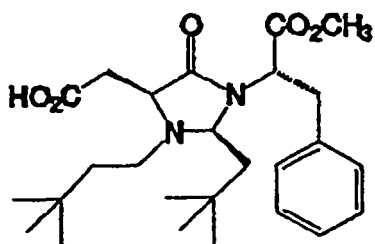
20. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-18, en el que el éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina se recupera por evaporación del disolvente.

21. Un método para preparar éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina de fórmula:



que comprende hidrolizar, en un disolvente, una imidazolidinona dialquilada aislada que tiene la fórmula:

5



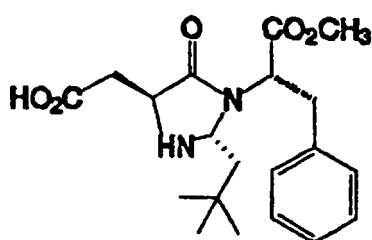
10

para formar éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil]-L-fenilalanina.

15

22. Una mezcla de compuestos que tienen la fórmula

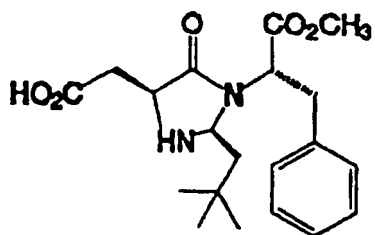
20



25

y

30

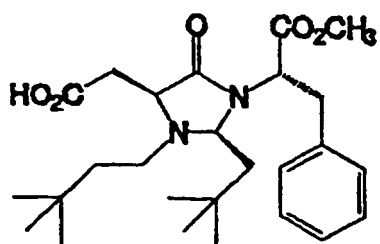


35

40

23. Un compuesto que tiene la fórmula:

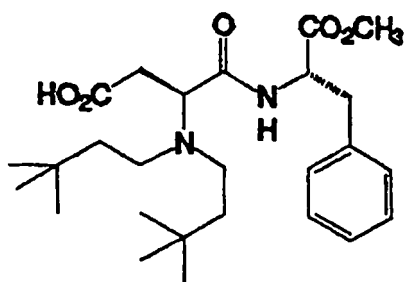
45



50

24. Un compuesto que tiene la fórmula:

55



60

65