



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 063**

51 Int. Cl.:
C07H 1/00 (2006.01)
C07H 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07854397 .2**
96 Fecha de presentación : **24.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094873**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sucralosa por cloración de azúcar con trifosgeno (BTC).**

30 Prioridad: **25.10.2006 US 552789**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73 Titular/es: **MAMTEK INTERNATIONAL LIMITED**
27/F Hopewell Center 183 Queens Road East
Hong Kong, CN

72 Inventor/es: **Ho, David Losan y**
Wang, Zhenghao

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 063 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

Procedimiento para la preparación de sucralosa por cloración de azúcar con trifosgeno (BTC).

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para elaborar sucralosa.

5 Antecedentes de la invención

En la síntesis de la sucralosa ha sido empleado el método del monoéster. Convertido en 6-éster de sacarosa a partir de la sacarosa, el 6-éster de sucralosa se genera mediante la cloración del 6-éster de sacarosa. La sucralosa se prepara mediante la alcoholisis del 6-éster de sucralosa usando metóxido de sodio/metanol o etóxido de sodio/etanol. El reactivo de cloración usado generalmente en el reactivo de Vilsmeier, que generalmente se prepara haciendo reaccionar DMF con fosgeno o con cloruro de tionilo (véase el documento US 2006/0205936). Uno de los inconvenientes principales de dichos métodos es la cantidad de dióxido de azufre emitido en la cloración que lleva a un aumento de los procedimientos de tratamiento y los requisitos del equipo. Además, dado que el fosgeno es un gas altamente tóxico, no es adecuado para su almacenamiento, transporte y utilización.

Consecuentemente, hay una necesidad en la técnica de un método mejorado para elaborar sucralosa con alto rendimiento con subproductos menos tóxicos.

Resumen de la invención

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de una sucralosa a partir del 6-éster de sacarosa que comprende usar BTC para generar un reactivo de Vilsmeier para la cloración, en el que el reactivo de Vilsmeier se genera disolviendo BTC en DMF y en el que los equivalentes en moles de BTC:6-éster de sacarosa está en el intervalo de aproximadamente 2,8:1 a 3,5:1.

Descripción detallada

La siguiente descripción de la invención pretende ilustrar varios modos de realización de la invención. Por lo tanto, las modificaciones específicas indicadas no deben ser interpretadas como limitaciones del alcance de la invención. Para los expertos en la técnica será evidente que se pueden hacer varios equivalentes, cambios y modificaciones sin salirse del alcance de la invención y se entiende que dichos modos de realización equivalentes están incluidos en la presente memoria.

En un modo de realización de la presente invención se proporciona un método para la cloración de azúcares usando un reactivo de Vilsmeier generado a partir de BTC para producir cloro-desoxiderivados y, en particular, para la cloración de azúcares y derivados de azúcares en la preparación de edulcorantes de cloro-desoxiazúcar, tal como sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa).

El uso de un reactivo de Vilsmeier para deshidratar un derivado de citalopram se describe en el documento WO 00/23431.

En un aspecto de la invención, se prepara un reactivo de Vilsmeier añadiendo un reactivo de cloración a un disolvente que comprende DMF o DMF y otro o una mezcla de otros disolventes orgánicos tales como tolueno, ciclohexano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono. El 6-éster de sacarosa se disuelve en el disolvente. Tanto el reactivo de Vilsmeier como la disolución en DMF de 6-éster de sacarosa se enfrían por debajo de 0°C antes de mezclarlos. El reactivo de Vilsmeier se añade entonces a la disolución en DMF de 6-éster de sacarosa gota a gota de forma que la temperatura de la reacción se mantenga por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura por debajo de 5°C durante 2 horas después de completar la adición del reactivo de Vilsmeier. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mantiene a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La reacción se calienta entonces durante 2-3 horas hasta alcanzar 110°C y se mantiene a reflujo a 110°C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente de forma natural. El pH de la mezcla de reacción se ajusta en primer lugar a 8-9 con una disolución de hidróxido de amonio/metanol (1:1) y a continuación a 6-7 con ácido acético glacial. Después de eliminar la mayoría del disolvente por destilación a presión reducida, se extrae el 6-éster de sacarosa con acetato de etilo y agua. La fase orgánica combinada se destila a presión reducida para obtener un jarabe de 6-éster de sucralosa. A continuación el 6-éster de sucralosa se convierte en sucralosa por desesterificación usando metóxido de sodio/metanol o etóxido de sodio/etanol.

En otro aspecto de la invención, también se puede disolver un reactivo de cloración en uno o en varios disolventes orgánicos, tales como tolueno, ciclohexano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, antes de añadirlo a la disolución en DMF de 6-acetato de sacarosa con el mismo protocolo que el descrito anteriormente.

El reactivo de cloración es trifosgeno (bis(triclorometil)carbonato, BTC). El BTC es seguro y conveniente para ser usado y no exige prevención en cuanto a contaminación o corrosión.

La concentración del 6-éster de sacarosa es preferiblemente de 0,1 a 0,11 moles/L.

El equivalente en moles (ME) del reactivo de cloración en comparación con el 6-éster de sacarosa es de 2,8 a 3,5.

5 La reacción se puede realizar a vacío para evitar la oxidación de la mezcla de reacción por el oxígeno de la atmósfera ambiental. Alternativamente, la oxidación no deseada se puede evitar manteniendo a reflujo la mezcla de reacción en presencia de un disolvente orgánico de bajo punto de ebullición, tales como ciclohexano, dicloroetano, acetato de etilo, cloroformo y tetracloruro de carbono.

Ejemplos

Ejemplo 1: Cloración del 6-éster de sacarosa con BTC disuelto en DMF

10 Se disolvió 6-acetato de sacarosa (30 g, 0,08 moles) en DMF (300 mL) y se mantuvo a una temperatura por debajo de 0°C. Se añadió cuidadosamente BTC (80 g, 0,27 moles) al DMF (500 mL) a una temperatura por debajo de 0°C para preparar el reactivo de Vilsmeier. Se añadió lentamente el reactivo de Vilsmeier a la disolución en DMF de 6-acetato de sacarosa para mantener la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de reacción por debajo de 5°C durante 2 horas y otras 2 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 110°C lentamente y se mantuvo a reflujo a 110°C durante 3 horas. Después de completar la reacción, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente de forma natural. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de amonio/metanol (1:1, 400 mL) para obtener un pH de 8-9. Después la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, el pH de la reacción se ajustó posteriormente a 6- 7 mediante la adición de ácido acético glacial. A continuación, la mayoría del disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron agua destilada (100 mL) y acetato de etilo (500 mL) a la disolución restante. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (150 mL). La fase acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL) y a continuación se concentró a aproximadamente 400 mL por destilación a presión reducida a una temperatura por debajo de 60°C. La disolución restante se decoloró con carbón activo (10 g), se filtró y se concentró en un jarabe (40 g que contenían 20 g (0,045 moles) de 6-acetato de sucralosa, el rendimiento es de 56%).

Ejemplo 2: Cloración del 6-éster de sacarosa con BTC disuelto en tolueno

30 La reacción se realizó siguiendo el mismo protocolo que en el ejemplo 1 excepto que se añadió una disolución en tolueno de BTC directamente a la disolución en DMF de 6-acetato de sacarosa (30 g, 0,08 moles) para iniciar la reacción de cloración. La disolución en tolueno de BTC se preparó disolviendo BTC (80 g, 0,27 moles) en tolueno (400 mL) enfriado por debajo de 0°C. El producto fue un jarabe que contenía 22 g de 6-acetato de sucralosa (0,05 moles) con un rendimiento de 62,5%.

Ejemplo 3: Preparación de sucralosa a partir de 6-acetato de sucralosa.

35 Una disolución de veinte por ciento de metóxido de sodio/metanol (4 g, 0,015 moles de NaOMe) se añadió a una disolución de 6-acetato de sucralosa (10 g, 0,023 moles) en metanol a 15°C (100 mL). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó y se filtró a través de una resina de intercambio iónico de ácido fuerte que se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida por debajo de 30°C hasta obtener una espuma blanda. La espuma se disolvió en agua destilada (100 mL) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se decoloró entonces con carbón activo (0,5 g), se filtró para eliminar el carbón activo y se lavó con agua destilada (2 x 300 mL). El filtrado se concentró por destilación a presión reducida a temperatura ambiente hasta obtener un jarabe. Se añadió agua destilada (8 mL) para disolver el jarabe a 80°C. Después de enfriar la disolución por debajo de 20°C, se añadieron cristales de siembra a la disolución. Los cristales formados se filtraron y se lavaron con una cantidad pequeña de agua fría, se secaron y a continuación se secaron en una placa de cristalización a presión reducida a 45-50°C para producir sucralosa (5 g, 0,013 moles, rendimiento de 86%).

45 Como se ha indicado anteriormente, la descripción anterior pretende simplemente ilustrar varios modos de realización de la presente invención. Las modificaciones específicas presentadas anteriormente no deben ser interpretadas como limitaciones del alcance de la invención. Para los expertos en la técnica será evidente que se pueden hacer varios equivalentes, cambios y modificaciones sin salirse del alcance de la invención y se entiende que dichos modos de realización equivalentes deben estar incluidos en la presente memoria.

50

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para la preparación de sucralosa que comprende una etapa de cloración del 6-éster de sacarosa usando una composición de cloración que comprende un reactivo de Vilsmeier, en la que el reactivo de Vilsmeier comprende BTC.
- 5 2.- El método según la reivindicación 1, en el que la composición de cloración comprende al menos un disolvente orgánico.
- 3.- El método según la reivindicación 1, en el que la composición de cloración comprende al menos uno entre DMF, ciclohexano, tolueno, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo y una combinación de ellos.
- 10 4.- El método según la reivindicación 1, en el que el reactivo de Vilsmeier se prepara disolviendo BTC en un disolvente orgánico.
- 5.- El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de cloración del 6-éster de sacarosa usando una composición de cloración comprende:
- disolver BTC en uno o más disolventes orgánicos; y
 - añadir la disolución de BTC a una disolución en DMF de 6-éster de sacarosa.
- 15 6.- El método según la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico se elige entre el grupo que consiste en DMF, ciclohexano, tolueno, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y acetato de etilo.
- 7.- El método según la reivindicación 1, en el que los equivalentes en moles de BTC:6-éster de sacarosa están en el intervalo de aproximadamente 2,8:1 a aproximadamente 3,5:1.
- 20 8.- El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de cloración se realiza a presión normal o a presión reducida.
- 9.- El método según la reivindicación 1, que comprende además:
- enfriar la composición de cloración a una temperatura por debajo de aproximadamente 0°C antes de poner en contacto la composición de cloración con el 6-éster de sacarosa;
 - mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 5°C a medida que la composición de cloración se pone en contacto con el 6-éster de sacarosa para formar una primera mezcla; y
 - calentar la primera mezcla a temperatura ambiente.
- 25 10.- El método según la reivindicación 9, que comprende además:
- mantener la primera mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas para formar una segunda mezcla;
 - calentar la segunda mezcla a aproximadamente 110°C; y
 - mantener la segunda mezcla a una temperatura de aproximadamente 110°C durante aproximadamente 3 horas.
- 30 11.- Un método para la preparación de sucralosa según la reivindicación 1 que comprende una etapa de cloración de un 6-éster de sacarosa usando un reactivo de Vilsmeier, en el que el reactivo de Vilsmeier se genera disolviendo BTC en un disolvente orgánico y en el que los equivalentes en moles de BTC:6-éster de sacarosa están en el intervalo de aproximadamente 2,8:1 a aproximadamente 3,5:1
- 35