

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 261**

51 Int. Cl.:

C07H 13/04 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12780983 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2646452**

54 Título: **Cloración de carbohidratos y derivados de carbohidratos**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547356 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2016

73 Titular/es:

**LEXINGTON PHARMACEUTICALS
LABORATORIES, LLC (100.0%)
14300 Clay Terrace Boulevard, Suite 249
Carmel, Indiana 46032, US**

72 Inventor/es:

**ERICKSON, WILLIAM, RANDALL y
FIELDS, STEPHEN, CRAIG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 574 261 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

Cloración de carbohidratos y derivados de carbohidratos**5 Antecedentes de la invención**

La cloración de carbohidratos y derivados de los mismos, tales como azúcares y sus ésteres, se ha conocido generalmente. Por ejemplo, la cloración de sacarosa para producir sucralosa, o 4, ,6'-triclora-4, ,6' tridesoxigalactosacarosa, que es un edulcorante artificial con una intensidad de dulzor varias veces la de la sacarosa, se ha descrito en la Patente de Estados Unidos 4.980.463; el documento WO 2008/052076 A2, el documento U.S. 2007/0100139 A1 y el documento U.S. 2007/0207246 A1. La sucralosa se puede preparar mediante cloración de un éster de sacarosa, tal como sacarosa-6-acetato o sacarosa-6-benzoato. Sin embargo, los rendimientos referidos en la técnica para la sucralosa-6-éster son generalmente bajos. Por ejemplo, la patente 463 describe ejemplos de la preparación de sucralosa-6-benzoato con rendimientos molares que oscilan de 31,9% a 60%. El documento WO '076 describe ejemplos de la preparación de sucralosa-6-acetato con un rendimiento molar de 62,5%. El documento EP 1 923 379 describe un procedimiento para la cloración de compuestos orgánicos en una reacción de bucle.

Lo anterior muestra que existe una necesidad no satisfecha para la preparación de hidratos de carbono policlorados o derivados de los mismos, en particular sucralosa-6-éster con altos rendimientos molares.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona un método para la cloración de una sacarosa-6-éster para producir 4,1' 6'-triclora-4, 1', 6' -tridesoxi-6-O-éster de galactosacarosa (TGS-6E) con altos rendimientos. El método consiste en la recuperación y el retorno de al menos una parte de la sacarosa-6-éster subclorada a una etapa de cloración para clorar adicionalmente la sacarosa-6-éster subclorada para obtener TGS-6E. Estas etapas de recuperación y retorno pueden repetirse cualquier número de veces deseado, obteniendo de este modo altos rendimientos.

Específicamente, la invención proporciona un método para la cloración de una sacarosa-6-éster para producir 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster de galactosacarosa (TGS-6E) de la fórmula $M-OC(=O)R'$, en donde R' es un grupo hidrófobo de manera que el TGS-6E tiene un coeficiente de reparto octanol-agua $cLogP$ de 0,5 o mayor, y M es el radical que completa el resto de TGS-6E, comprendiendo el método:

- (i) hacer reaccionar la sacarosa-6-éster con un agente de cloración en N,N-dimetilformamida (DMF), para obtener una mezcla de reacción de cloración, y eliminar al menos una porción del HCl resultante de la reacción de cloración en forma de una mezcla DMF-HCl mediante destilación a vacío, para obtener una mezcla de reacción que comprende dicho TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada de fórmula $M'-OC(=O)R'$, en donde R' es un grupo hidrófobo de manera que la sacarosa-6-éster subclorada tenga un coeficiente de reparto octanol-agua $cLogP$ de 0,5 o mayor, y M' es el radical que completa el resto de la sacarosa-6-éster subclorada;
- (ii) hacer retornar la al menos una sacarosa-6-éster subclorada a una etapa de cloración y clorar adicionalmente la al menos una sacarosa-6-éster para obtener TGS-6E; y
- (iii) opcionalmente repetir las etapas (i) y (ii) "n" veces, donde $n \geq 1$.

Por consiguiente, la presente invención ofrece una o más de las siguientes ventajas: mayor rendimiento de TGS-6E, reducción del flujo de desechos y/o eliminación de la sacarosa-6-éster parcialmente o subclorada, reducción potencial de las demandas de energía, reducción de la demanda de materias primas y/o mejora de la economía del procedimiento. La presente invención proporciona por lo tanto también una ventaja económica sobre los procedimientos conocidos en la técnica.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con el método de la invención, el TGS-6E puede retener la configuración estereoquímica de uno o más grupos en la estructura de anillo de carbohidrato o la configuración estereoquímica de uno o más grupos en la estructura del anillo de carbohidrato del TGS-6E podría ser diferente de la de la sacarosa-6-éster de partida.

El coeficiente de reparto octanol-agua (Kow) de LogP o LogP calculado ($cLogP$) describe la propensión de un compuesto para distribuirse entre octanol y agua: una medida de cuán lipófilo y/o hidrófobo es. Cuando los compuestos no son conocidos o son conocidos pero sus valores logP no se han medido físicamente, están disponibles los métodos de cálculo de los valores de $cLogP$.

Existen varios programas profesionales que pueden realizar los cálculos anteriormente descritos que son fácilmente accesibles: por ejemplo, SciFinder™ ofrece uno - Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software VI 1.02.

También existen recursos de dominio público, tales como los ofrecidos por ChemAxon™.

En una realización de la invención, el TGS-6E o la sacarosa-6-éster subclorada tiene un coeficiente de reparto octanol-agua LogP o cLogP de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3. Como referencia, la monoclorosacarosa-6-éster benzoato tiene un cLogP de 0,7; la diclorogalactosacarosa-6-benzoato tiene un cLogP de 1,5 (valor interpolado); la 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster benzoato de galactosacarosa (TGS6B) tiene un cLogP de 2,6. La 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster acetato de galactosacarosa (TGS6A) tiene un cLogP de 0,18, la diclorogalactosacarosa-6-éster acetato tiene un cLogP de 0,06, y la monoclorosacarosa-6-éster acetato tiene un cLogP de -0,85.

De acuerdo con una realización del método de la invención, R' es alquilo, arilo o arilalquilo, en donde la porción arílica de arilo o arilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, acilo, aciloxi, tioacilo, aciltio, y ariloxi. En una realización concreta, R' es arilo, por ejemplo, fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, acilo, aciloxi, tioacilo, aciltio y ariloxi. En ciertas realizaciones, R' comprende un polímero hidrófobo. Por ejemplo, R' podría incluir un grupo hidrófobo o hidrófilo pero además un polímero con el resultado neto de que R' es hidrófobo.

Cualquier éster adecuado estable frente al agente de cloración, y que pueda hidrolizarse, se puede utilizar en la presente invención. El éster puede ser un éster alifático C₁-C₁₈, aril(C₆-C₁₄)alifático C₁-C₁₈ o arílico C₆-C₁₄. Los ésteres carboxilato particularmente adecuados incluyen aril(C₆-C₁₀)carboxilatos tales como éster benzoato o naftoato. El éster se puede preparar mediante acilación del carbohidrato o azúcar utilizando un agente de acilación del ácido correspondiente, y en caso de acilación carboxílica, éste es un anhídrido de acilo o haluro de acilo. Alternativamente, el carbohidrato puede ser esterificado por medio de enil ésteres.

El éster de azúcar es una sacarosa-6-éster y el producto clorado es la sacarosa-6-éster clorada, particularmente 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster de galactosacarosa (TGS-6E). La sacarosa-6-éster se puede preparar mediante esterificación de sacarosa. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente de cloración empleado en el método es un cloruro de ácido o un cloruro de ácido activado. Los ejemplos de los cloruros de ácido incluyen cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de metanosulfonilo, y carbonato de bis(triclorometilo).

Los ejemplos de cloruro de ácido activado incluyen un Reactivo de Vilsmeier (también conocido como reactivo de Arnold) que tiene la fórmula: [XYC=N⁺R₂] Cl⁻, en donde X es hidrógeno, arilo, o alquilo, en donde el arilo o alquilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, alcoxi, tialcoxi, amido, o ciano; Y es un grupo eliminable; y R es hidrógeno o alquilo que está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi, tialcoxi, amido, o ciano.

De acuerdo con una realización, en la fórmula del reactivo de Vilsmeier, Y es halógeno, heteroalquilo, o un grupo susceptible de ser desplazado por un nucleófilo heteroatómico, tal como tosilato, brosilato, besilato, nosilato, mesilato, alquilfluorosulfonatos, triflatos, nonaflatos, y tresilatos, y en un ejemplo particular, halógeno.

De acuerdo con una realización, en la fórmula del reactivo de Vilsmeier, X es hidrógeno. De acuerdo con otra realización, en la fórmula del reactivo de Vilsmeier, R e Y son alquilo. De acuerdo con otra realización más, en la fórmula del reactivo de Vilsmeier, X es hidrógeno, Y es cloro, y R es metilo.

El reactivo de Vilsmeier se puede producir, por ejemplo, mediante reacción de un cloruro de ácido con una amida y utilizar tal cual o haciéndolo reaccionar previamente con un nucleófilo heteroatómico YH para formar un reactivo comparativamente reactivo alternativo. Tal reactivo se puede formar alternativamente antes de su uso en la reacción de cloración, o puede formarse in situ o puede adquirirse de fuentes comerciales. En un ejemplo, el reactivo de Vilsmeier puede ser producido mediante reacción de N,N-dimetilformamida con un cloruro de ácido, por ejemplo, un cloruro de ácido seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de metanosulfonilo, y carbonato de bis(triclorometilo).

La reacción de cloración se lleva a cabo en un sistema disolvente que comprende una N,N-dimetilformamida. El sistema disolvente puede comprender una mezcla de N,N-dimetilformamida un disolvente polar aprótico y al menos un disolvente aprótico diferente seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos clorados y éteres. Los ejemplos de los hidrocarburos clorados son cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloroetano, y perfluorocarbonos, dicloroetileno, tricloroetileno, tricloropropano, tricloroetano, dicloroetano, tetracloroetano, y perfluorocarbonos, y mezclas de los mismos. En una realización, el éter se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, metoxietano, dimetoximetano, dimetoxietano, tetrahidropirano, diglima, éter diisopropílico, éter dietílico y éter metil-t-butílico, y mezclas de los mismos.

Por ejemplo, la sacarosa-6-éster y el agente de cloración se combinan en el disolvente a una temperatura adecuada, por ejemplo, entre -30°C y 25°C. Durante la adición del agente de cloración, generalmente no se deja que la

temperatura aumente por encima de aproximadamente 60°C, y en realizaciones, por encima de 50°C. Típicamente, la temperatura se mantiene des aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. Al menos se elimina una porción del HCl formado durante la cloración mediante la aplicación de vacío.

5 El agente de cloración y la sacarosa-6-éster que va a ser clorado se pueden hacer reaccionar en una proporción adecuada, por ejemplo, en una proporción de 5 a 10 equivalentes molares, preferiblemente de 7 a 8 equivalentes molares de cloruro de ácido.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el método puede incluir adicionalmente la etapa de (iv) sofocar al menos una porción de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla de reacción sofocada. De acuerdo con la invención, la etapa de enfriamiento puede llevarse a cabo mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, vertiendo la mezcla de reacción, preferiblemente una mezcla de reacción enfriada, p. ej., a 5°C, en una solución alcalina fría tal como de hidróxido metal alcalino acuoso, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, una suspensión acuosa de óxido o hidróxido de metal alcalinotérreo, tal como óxido o hidróxido de calcio, una solución acuosa de hidróxido de amonio, o una solución de piridina/metanol.

15 La mezcla de reacción sofocada contiene sacarosa-6-ésteres cloradas, p. ej., una mezcla de TGS-6E y una o más de las sacarosa-6-ésteres subcloradas.

20 De acuerdo con una realización, el método de la invención puede incluir adicionalmente la etapa de (v) aislar una mezcla de productos que comprende TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada de la mezcla de reacción sofocada. La mezcla producto se puede aislar mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante extracción con disolvente o en fase sólida, métodos cromatográficos, cristalización, filtración, o cualquier otro método adecuado para la separación de la mezcla deseada de los disolventes y/o impurezas no deseables.

25 En el método, la al menos una sacarosa-6-éster subclorada es devuelto a una etapa de cloración, por ejemplo, a la etapa (i), para clorar adicionalmente la sacarosa-6-éster subclorada. Cuando la sacarosa-6-éster subclorado se devuelve a la etapa de cloración, la sacarosa-6-éster subclorada podría ser devuelto en forma de una sacarosa-6-éster subclorado concreto, en forma de una mezcla de sacarosa-6-ésteres subcloradas, o en forma de como una mezcla de sacarosa-6-éster subclorada con otras sustancias, por ejemplo, TGS-6E.

30 De acuerdo con una realización del método, la cloración adicional de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se lleva a cabo en un recipiente separado del recipiente en el que se lleva a cabo la etapa (i).

35 De acuerdo con una realización del método, la cloración adicional de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se lleva a cabo en el mismo recipiente en el que se lleva a cabo la etapa (i).

40 En cualquiera de las realizaciones, el método es un método de alimentación continua.

45 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, el TGS-6E, por ejemplo, la sucralosa-6-éster, se obtiene en la etapa (i) con un rendimiento de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%, en una base molar y/o en una base en masa.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, el TGS-6E, por ejemplo, la sucralosa-6-éster, se obtiene en la etapa (iii) con un rendimiento de al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%, en una base molar y/o en una base en masa.

50 De acuerdo con una realización del método, la mezcla del producto se aísla de la mezcla de reacción sofocada mediante la extracción con disolvente. El disolvente utilizado para la extracción es preferiblemente un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo, acetato de etilo, hidrocarburos halogenados, o cualquier otro disolvente que forme una capa hidrófoba (orgánica) bifásica con una capa hidrófila (acuosa) que permite el reparto y la separación extractiva física de la mezcla del producto deseado de otras impurezas. Esto no excluye el reparto incompleto, en donde algún producto permanece parcialmente disuelto en la fase acuosa requiriendo extracciones posteriores. Esto tampoco excluye el reparto incompleto, en donde algo de disolvente orgánico se disuelve parcialmente en la capa acuosa (por ejemplo, DMF, DMA, acetato de etilo, etc.), ni el disolvente orgánico se disuelve parcialmente en la capa acuosa (por ejemplo agua, alcoholes, etc.). El extracto se puede decolorar opcionalmente para eliminar las impurezas coloreadas no deseables. La decoloración se puede llevar a cabo mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento con carbón activado.

De acuerdo con una realización de la invención, el método puede incluir adicionalmente la etapa de (vi) separar la mezcla del producto aislado en la etapa (v) en (a) una primera fracción que comprende el TGS-6E y (b) una segunda fracción que comprende al menos una sacarosa-6-éster subclorada. La separación se puede llevar a cabo mediante

cualquier método adecuado, por ejemplo, extracción con disolvente sacando partido de las propiedades de solubilidad diferentes del TGS-6E con respecto a la sacarosa-6-éster subclorada.

5 La primera fracción puede contener solamente el TGS-6E o una mezcla del TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada; sin embargo, cuando se trata de una mezcla de TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada, la primera fracción contiene una cantidad en exceso del TGS-6E con respecto a la sacarosa-6-éster subclorada.

10 La segunda fracción contiene al menos una sacarosa-6-éster subclorada. La segunda fracción puede contener solamente una o más sacarosa-6-ésteres subcloradas, o puede contener una mezcla de una o más sacarosa-6-ésteres subcloradas y TGS-6E; sin embargo, cuando se trata de una mezcla de sacarosa-6-éster subclorada y TGS-6E, la segunda fracción contiene una cantidad en exceso de la sacarosa-6-éster subclorada con respecto al TGS-6E.

15 De acuerdo con una realización de la invención, el TGS-6E, la sacarosa-6-éster subclorada, o una mezcla de los mismos, se combinan opcionalmente con sacarosa-6-éster adicional y se hacen retornar a otra etapa de cloración, por ejemplo, la etapa (i) del método, para la posterior cloración de la sacarosa-6-éster subclorada y opcionalmente, la cloración de la sacarosa-6-éster adicional.

20 En una realización específica, la invención proporciona un método para la cloración de una sacarosa-6-éster para obtener TGS-6E como se define anteriormente, comprendiendo el método:

- 25 (i) disolver la sacarosa-6-éster en N,N-dimetilformamida para obtener una solución que comprende la sacarosa-6-éster;
- (ii) combinar la solución que comprende la sacarosa-6-éster de la etapa (i) con un agente de cloración para obtener una mezcla de cloración;
- (iii) calentar la mezcla de cloración para obtener una mezcla de sacarosa-6-ésteres cloradas que comprende el TGS-6E deseado y al menos una sacarosa-6-éster subclorada que tiene menos que el número deseado de átomos de cloro;
- 30 (iv) hacer retornar al menos una sacarosa-6-éster subcloradas a una etapa de cloración para clorar adicionalmente la al menos una sacarosa-6-éster subclorada; y opcionalmente
- (v) repetir las etapas (ii) - (iv) "n" veces, donde $n \geq 1$.

35 El método anterior puede incluir adicionalmente una etapa de (vi) separación del TGS-6E del mismo de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada.

De acuerdo con una realización del método anterior, la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se hace retornar a la etapa (i) para obtener cloración adicional.

40 De acuerdo con una realización del método anterior, la cloración adicional de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se lleva a cabo en un recipiente separado del recipiente en el que se lleva a cabo la etapa (i).

De acuerdo con una realización del método anterior, la cloración adicional de la al menos una de sacarosa-6-éster subclorada se lleva a cabo en el mismo recipiente en donde la etapa (i) se lleva a cabo.

45 En cualquiera de las realizaciones, el método anterior es un método de alimentación continua.

50 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, la sacarosa-6-éster subclorada tiene uno o dos átomos de cloro en su estructura molecular. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, el número deseado de átomos de cloro presente en el TGS-6E es 3.

55 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, la reacción de cloración seguida de la recuperación y el retorno de la sacarosa-6-éster subclorada se puede repetir cualquier número de veces, y en una realización particular, alcanzar un estado estacionario. En una realización, la recuperación y el retorno se pueden realizar para un valor "n" en la etapa (iii) o (v) de 2 a 8, 3 a 7, 4 a 6, o 5.

En cualquiera de las realizaciones, además de la recuperación y el retorno de la sacarosa-6-éster subclorada a la etapa de cloración original, la sacarosa-6-éster adicional se puede combinar con la sacarosa-6-éster subclorada de retorno.

60 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, la sucralosa-6-éster se obtiene en la etapa (i) con un rendimiento de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%, en una base molar y/o en una base en masa.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, la sucralosa-6-éster se obtiene en la etapa (v) con un rendimiento de al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%, en una base molar y/o en una base en masa.

- 5 La sucralosa se puede preparar mediante un método que comprende la des-esterificación del TGS-6E obtenido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores para obtener sucralosa. Por ejemplo, la des-esterificación se puede llevar a cabo mediante hidrólisis alcalina del éster; véase, por ejemplo, el documento US '463, col. 9, líneas 4-40 y el Ejemplo 16.

10 Ejemplo

Este ejemplo demuestra un método de preparación de sucralosa de acuerdo con una realización de la invención. Se recogieron 0,05 moles de sacarosa-6-benzoato (S6B) (22,6 gramos) en 850 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra, se pre-destiló a vacío total a temperatura constante (41°C, 75 mL de producto destilado). La solución de DMF se enfrió a 5°C (baño de hielo) y se añadieron 0,4 moles de Vilsmeier (8 equivalentes, 52 gramos). La suspensión de color amarillo pálido resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a 60°C durante 3 horas momento en el cual, la suspensión se convirtió en una solución homogénea de color naranja pálido. El análisis mediante TLC mostró que no estaba presente más S6B. Después de enfriar la solución, 600 mL de DMF-HCl (aprox. 0,4 M) formado durante la reacción de cloración se separaron mediante destilación a vacío total. A continuación se calentó la mezcla de reacción resultante a 87°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se vertió en 500 mL de hidróxido de amonio acuoso frío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL) para extraer el 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster benzoato de galactosacarosa y cualquier producto de sacarosa parcialmente clorado o subclorado. El extracto se decoloró mediante agitación con carbón activado (10 g), y el extracto se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (2x50 mL) para eliminar el DMF residual. El producto resultante se secó a vacío durante 30 min para eliminar adicionalmente la DMF y se obtuvieron 19 gramos de una espuma sólida amorfa. El sólido espumoso se disolvió a continuación en una mezcla de metil t-butil éter (150 mL) y agua (5 mL). El TGS6B (13,9 g, 62% de rendimiento en masa, >95% de pureza) precipitó en forma de un sólido de color blanquecino con agitación vigorosa a lo largo de 30 min y se recogió mediante filtración. El producto filtrado (aguas madres) se concentró hasta 8 gramos.

El procedimiento anterior se repitió a escala sobre los 8 gramos de aguas madre con las siguientes excepciones: (volumen inicial de DMF de 175 mL, predestilación de 15 mL, 7 eq de Vilsmeier, 20 g), y la reacción se mantuvo a 60°C durante solamente 30 min, y se separaron 125 mL de DMF mediante destilación para la segunda destilación. Esta iteración proporciona otro lote de TGS6B (4,1 g, 18% de rendimiento en masa, >95% de pureza) para un rendimiento combinado de 80% en masa. También se recuperaron otros 3 gramos de aguas madre que contenían aprox. mezcla 1:1 de ésteres de sacarosa di- y/o tri-clorados y la misma cantidad del material de R_f más alto original. Cada reacción de cloración se llevó a cabo durante 8-10 horas a 87°C.

40 Los rendimientos obtenidos son los siguientes: 1ª iteración: 56% molar, 62% en masa; 2ª iteración: 16,5% molar, 18 en masa % (basado en la reacción original); y el rendimiento combinado de las dos iteraciones fue: 72,5% molar, 80% en masa. Si se incluyen las aguas madre, el rendimiento combinado fue de 84%> molar, 93% en masa.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la cloración de una sacarosa-6-éster para producir 4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-6-O-éster de galactosacarosa (TGS-6E) de la fórmula $M-OC(=O)R'$, en donde R' es un grupo hidrófobo tal que TGS-6E tiene un coeficiente de reparto octanol-agua $cLogP$ de 0,5 o mayor, y M es el radical que completa el resto de TGS-6E, comprendiendo el método:
- (i) hacer reaccionar la sacarosa-6-éster con un agente de cloración en N,N-dimetilformamida (DMF), para obtener una mezcla de reacción de cloración, y eliminar al menos una porción del HCl resultante de la reacción de cloración en forma de una mezcla de DMF-HCl mediante destilación a vacío, para obtener una mezcla de reacción que comprende dicho TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada de fórmula $M'-OC(=O)R'$, en donde R' es un grupo hidrófobo de manera que la sacarosa-6-éster subclorada tiene un coeficiente de reparto octanol-agua $cLogP$ de 0,5 o mayor, y M' es el radical que completa el resto de la sacarosa-6-éster subclorada;
- (ii) hacer retornar la al menos una sacarosa-6-éster subclorada a una etapa de cloración y clorar adicionalmente la al menos una sacarosa-6-éster para obtener TGS-6E; y
- (iii) opcionalmente repetir las etapas (i) y (ii) "n" veces, donde $n \geq 1$.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
- (iv) enfriar al menos una porción de la mezcla de reacción de la etapa (i) para obtener una mezcla de reacción inactivada y
- (v) aislar una mezcla de productos que comprende TGS-6E y al menos una sacarosa-6-éster subclorada de la mezcla de reacción sofocada.
3. El método de la reivindicación 1, en donde;
- (a) la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se hace retornar a la etapa (i) para su cloración adicional; o
- (b) en donde la cloración adicional de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada se lleva a cabo en un recipiente separado del recipiente en el que se lleva a cabo la etapa (i); o
- (c) en donde la cloración adicional de la al menos una sacarosa-6-éster subclorada tiene lugar en el mismo recipiente en el que se lleva a cabo la etapa (i).
4. El método de la reivindicación 2, en donde en la etapa (v), la mezcla de producto se aísla de la mezcla de reacción sofocada mediante extracción con disolvente; y/o el método comprende (vi) separar la mezcla del producto aislado en la etapa (v) en (a) una primera fracción que comprende TGS-6E y (b) una segunda fracción que comprende al menos una sacarosa-6-éster subclorada.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el TGS-6E, la al menos una sacarosa-6-éster subcloradas, o una mezcla de los mismos, se combinan opcionalmente con sacarosa-6-éster adicional = y se hacen retornar a una etapa de cloración o a la etapa (i).
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R' es fenilo.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente de cloración es un cloruro de ácido, un cloruro de ácido activado, o carbonato de bis(triclorometilo), preferiblemente en donde el cloruro de ácido se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, y cloruro de metanosulfonilo, y en donde el cloruro de ácido activado es un reactivo de Vilsmeier que tiene la fórmula: $[XYC=N^+R_2]Cl^-$, en donde X es hidrógeno, arilo, o alquilo, en donde el arilo o alquilo están opcionalmente sustituidos con un halógeno, alcoxi, tioalcoxi, amido, o ciano; Y es un grupo eliminable, preferiblemente Y es halógeno, heteroalquilo, o un grupo susceptible de ser desplazado por un nucleófilo heteroatómico; y R es hidrógeno o alquilo que está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi, tioalcoxi, amido, o ciano.
8. El método de la reivindicación 7, en donde X es hidrógeno, Y es cloro, y R es metilo.
9. El método según la reivindicación 1, en el que el TGS-6E es sacarosa-6-éster benzoato (TGS-6B), comprendiendo el método:
- (a) disolver la sacarosa-6-éster benzoato de N,N-dimetilformamida (DMF) para obtener una solución que comprende la sacarosa-6-éster benzoato;
- (b) combinar la solución que comprende la sacarosa-6-éster benzoato de la etapa (i) con un agente de cloración para obtener una mezcla de cloración;
- (c) eliminar por destilación al vacío al menos una porción del HCl resultante de la reacción de cloración en

forma de una mezcla de DMF-HCl para obtener una mezcla de reacción que comprende TGS-6B y al menos una sacarosa-6-éster benzoato subclorada;

(d) hacer retornar la al menos una sacarosa-6-éster benzoato subclorada a una etapa de cloración de manera que se clore adicionalmente la al menos una sacarosa-6-éster benzoato subclorada; y opcionalmente

5

(e) repetir las etapas (b) - (d) "n" veces, donde $n \geq 1$.

10. El método de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente (f) separar el TGS-6B de la al menos una sacarosa-6-éster benzoato subclorada.

10

11. El método de la reivindicación 9, en donde el al menos una sacarosa-6-éster benzoato subclorada se hace retornar a la etapa (a) para su cloración adicional.

12. El método de la reivindicación 1 a 11, en donde $n = 2-8$.

15

13. El método de la reivindicación 1 o 9, en donde la al menos una sacarosa-6-éster subclorada es diclorogalactosacarosa-6-benzoato.

14. El método de la reivindicación 1 o 9, en donde la al menos una sacarosa-6-éster subclorada es monoclorosacarosa-6-benzoato.

20