

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 930**

51 Int. Cl.:

**C07D 291/06** (2006.01)

**A23L 27/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2017 PCT/US2017/051507**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18057386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2017 E 17772249 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3317260**

54 Título: **Composiciones de acesulfamo potásico y procesos para producir las mismas**

30 Prioridad:

**21.09.2016 US 201662397540 P**

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

**01.06.2020**

73 Titular/es:

**CELANESE INTERNATIONAL CORPORATION  
(100.0%)**

**222 W. Las Colinas Blvd., Suite 900N  
Irving, TX 75039, US**

72 Inventor/es:

**MOLLENKOPF, CHRISTOPH;  
GROER, PETER y  
YADAV, ARVIND**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 763 930 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**

Composiciones de acesulfamo potásico y procesos para producir las mismas

5 *Referencia cruzada a solicitudes relacionadas*

La presente solicitud se refiere a procesos para producir composiciones de acesulfamo potásico y reivindica prioridad para la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 62/397.540, presentada el 21 de septiembre de 2016.

10 *Campo de la invención*

La presente invención se refiere en general a procesos para producir acesulfamo potásico. Más específicamente, la presente invención se refiere a procesos para producir acesulfamo potásico de alta pureza.

15 *Antecedentes de la invención*

El acesulfamo potásico tiene un sabor dulce e intenso y se ha utilizado en muchas aplicaciones relacionadas con alimentos como edulcorante. En los procesos convencionales de producción de acesulfamo potásico se hace reaccionar ácido sulfámico y una amina, por ejemplo trietilamina, para formar una sal de ácido amidosulfámico, tal como una sal de ácido amidosulfámico de trietilamonio. La sal de ácido amidosulfámico se hace reaccionar después con diceteno para formar una sal de acetoacetamida. La sal de acetoacetamida puede ciclarse, hidrolizarse y neutralizarse para formar acesulfamo potásico. Las patentes de Estados Unidos N° 5.744.010 y 9.024.016 divulgan ejemplos de procesos de producción de acesulfamo potásico.

25 Típicamente, el intermedio sal de acetoacetamida se cicla mediante reacción con trióxido de azufre en un disolvente inorgánico u orgánico para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico. El disolvente utilizado habitualmente en esta reacción es un disolvente orgánico tal como un disolvente hidrocarbonado alifático halogenado, por ejemplo diclorometano. Subsiguientemente, el aducto formado por medio de esta reacción se hidroliza y después se neutraliza con hidróxido de potasio para formar acesulfamo potásico.

30 El acesulfamo potásico y las composiciones intermedias producidas mediante procedimientos convencionales contienen impurezas no deseadas, tales como 5-cloro-acesulfamo potásico. Los límites con respecto al contenido de diversas impurezas están establecidos a menudo por regulaciones gubernamentales o por directrices para el consumidor. Se ha constatado que, debido a sus estructuras y propiedades químicas similares, la separación del 5-cloro-acesulfamo potásico del acesulfamo potásico no clorado deseado utilizando procedimientos de purificación estándar tales como cristalización es complicada, lo que se traduce en insatisfacción para el consumidor y en el incumplimiento de las normas reguladoras.

40 El documento WO 2013/182651 A1 divulga un proceso de producción de acesulfamo potásico.

El documento EP 0 215 347 A1 divulga procesos de producción de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona, así como su purificación.

45 Los documentos EP 0 218 076 A1 y DE 35 31 357 A1 divulgan procesos de producción de sales no tóxicas de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona.

50 El documento WO 93/19055 A1 divulga un proceso y un dispositivo para la preparación de las sales no tóxicas de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona.

El documento EP 0 155 634 A1 divulga procesos de producción de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona y sus sales no tóxicas, así como también de ácido acetoacetamida-N-sulfónico que se produce como producto intermedio en este proceso y sus sales.

55 El documento EP 0 159 516 A1 divulga procesos de producción de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona y sus sales no tóxicas.

El documento CN101787001 divulga un proceso de síntesis de acesulfamo potásico.

60 Existe la necesidad de un proceso mejorado para producir composiciones de acesulfamo potásico de alta pureza en el que la formación de 5-cloro-acesulfamo potásico durante la síntesis se reduzca o se suprima.

*Sumario de la invención*

65 La solicitud divulga procesos para producir una composición de acesulfamo potásico terminada, comprendiendo el proceso las etapas siguientes: poner en contacto un disolvente y un agente de ciclación para formar una

composición de agente de ciclación, hacer reaccionar una sal de acetoacetamida con el agente de ciclación de la composición de agente de ciclación para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico, y formar a partir del aducto de trióxido de azufre cíclico la composición de acesulfamo potásico terminada que comprende acesulfamo potásico no clorado y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo de 0,001 wppm a 2,7 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico. El tiempo de contacto desde el comienzo de la etapa de puesta en contacto hasta el comienzo de la etapa de reacción es inferior a 15 minutos. La formación de la composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender: hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H que comprende acesulfamo-H, neutralizar el acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H para formar una composición de acesulfamo potásico bruta que comprende acesulfamo potásico no clorado y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, y formar la composición de acesulfamo potásico terminada a partir de la composición de acesulfamo potásico bruta. La composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico. En algunos casos, el tiempo de contacto es inferior a 15 minutos y la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico. En una forma de realización, el tiempo de contacto es inferior a 5 minutos y la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 2,7 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico. La composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender al menos el 90% en peso del 5-cloro-acesulfamo potásico presente en la composición de acesulfamo potásico bruta. En algunos casos, la hidrólisis comprende añadir agua al aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una mezcla de reacción de hidrólisis, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción de hidrólisis a una temperatura que varía de -35 °C a 0 °C. La composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 0,001 wppm a 5 wppm de impurezas orgánicas y/o de 0,001 wppm a 5 wppm de metales pesados. Preferentemente, el proceso comprende además las etapas de hacer reaccionar ácido sulfámico y una amina para formar una sal de ácido amidosulfámico, y hacer reaccionar la sal de ácido amidosulfámico y agente acetoacetilante para formar la sal de acetoacetamida. La composición de agente de ciclación puede comprender menos del 1% en peso de compuestos seleccionados de entre clorosulfato de clorometilo, bis-clorosulfato de metilo y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo durante un tiempo de reacción de ciclación, desde el comienzo de la alimentación de reactante hasta el final de la alimentación de reactante, inferior a 35 minutos. La relación en peso de disolvente con respecto a agente de ciclación en la composición de agente de ciclación puede ser de al menos 1:1. Los procesos pueden comprender además enfriar la composición de agente de ciclación a una temperatura inferior a 15 °C. Preferentemente, el agente de ciclación comprende trióxido de azufre y el disolvente comprende diclorometano. En una forma de realización, los procesos comprenden las etapas siguientes: hacer reaccionar ácido sulfámico y trietilamina para formar una sal de ácido amidosulfámico, hacer reaccionar la sal de ácido amidosulfámico y diceteno para formar la sal de acetoacetamida, poner en contacto diclorometano y un trióxido de azufre para formar una composición de agente de ciclación (opcionalmente enfriar la composición de agente de ciclación a una temperatura inferior a 15 °C), hacer reaccionar la sal de acetoacetamida con el trióxido de azufre de la composición de agente de ciclación para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico, hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H, y neutralizar el acesulfamo-H para formar la composición de acesulfamo potásico terminada que comprende acesulfamo potásico no clorado y menos de 10 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, pudiendo ser el tiempo de contacto desde el comienzo de la etapa (a) hasta el comienzo de la etapa (b) inferior a 10 minutos. La solicitud también describe una composición de acesulfamo potásico bruta, intermedia y terminada producida mediante los procesos descritos en el presente documento, por ejemplo, una composición de acesulfamo potásico terminada que comprende acesulfamo potásico no clorado, de 0,001 wppm a 2,7 wppm de 5-cloro acesulfamo potásico, y de 0,001 wppm a 5 wppm de metales pesados.

#### *Breve descripción de los dibujos*

La invención se describe en detalle a continuación con referencia al dibujo adjunto.

La figura 1 es un diagrama de flujo de proceso de un proceso de producción de acesulfamo potásico según una forma de realización de la presente invención.

#### *Descripción detallada de la invención*

##### Introducción

Los procesos convencionales para producir acesulfamo potásico implican la reacción de ácido sulfámico y una amina en presencia de ácido acético para formar una sal de ácido amidosulfámico. La sal de ácido amidosulfámico se hace reaccionar después con un agente acetoacetilante, por ejemplo diceteno, para formar una sal de acetoacetamida. La sal de acetoacetamida se hace reaccionar con un agente de ciclación, por ejemplo trióxido de azufre, para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico. Después, el aducto de trióxido de azufre cíclico se hidroliza y se neutraliza por medios convencionales para formar una composición de acesulfamo potásico bruta que comprende acesulfamo potásico. Esta composición se separa en fases acuosa y orgánica. La mayor parte del acesulfamo potásico se separa en la fase acuosa. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición de acesulfamo potásico bruta" se refiere al producto inicial de la reacción de neutralización o a la fase

acuosa que se forma a partir de la etapa de separación de fases (sin ninguna purificación adicional). La composición de acesulfamo potásico bruta comprende al menos el 5% en peso de acesulfamo potásico. La composición de acesulfamo potásico bruta se puede tratar opcionalmente para formar una "composición de acesulfamo potásico intermedia" y/o una "composición de acesulfamo potásico terminada", que se describen más adelante.

Se ha demostrado que las composiciones convencionales de acesulfamo potásico comprenden varias impurezas no deseadas, entre las mismas 5-cloro-acesulfamo potásico y acetoacetamida. Los límites con respecto al contenido para estos compuestos en la composición de acesulfamo potásico terminada a menudo están determinados por normas industriales de pureza y/o por normas establecidas para productos particulares de uso final que utilizan acesulfamo potásico como edulcorante. En algunos casos, los límites para estas impurezas están determinados por regulaciones gubernamentales. Para la mayor parte de las aplicaciones, se prefieren altos niveles de pureza de acesulfamo potásico. Se ha constatado que, debido a que la estructura química del 5-cloro-acesulfamo potásico es similar a la del acesulfamo potásico no clorado, la separación del 5-cloro-acesulfamo potásico utilizando procedimientos de purificación estándar tales como cristalización es complicada.

Sin vincularse a ninguna teoría, se ha descubierto ahora que la reacción del agente de ciclación con la sal de acetoacetamida para formar el aducto de trióxido de azufre cíclico también puede implicar reacciones secundarias que forman la impureza 5-cloro-acesulfamo potásico.

No obstante, el uso de parámetros de reacción específicos puede reducir o suprimir ventajosamente la formación de 5-cloro-acesulfamo potásico o la formación de su precursor, 5-cloro-acesulfamo-H. En particular, se ha descubierto ahora que limitando el tiempo de contacto, tal como se describe a continuación, se reduce o se suprime sorprendentemente la formación de 5-cloro-acesulfamo potásico en las composiciones de acesulfamo potásico brutas, intermedias y/o terminadas. Además, los niveles reducidos de impurezas en estas composiciones de acesulfamo potásico reducen o suprimen la necesidad de etapas de purificación adicionales, lo que se traduce en una eficacia general del proceso mejorada.

Se postula que la puesta en contacto del agente de ciclación, el disolvente y, opcionalmente, otros componentes puede conducir a la formación de compuestos que contienen cloro/cloruro. Los ejemplos de productos de reacción de agente de ciclación/disolvente incluyen compuestos que contienen halógeno tales como compuestos que contienen cloro/cloruro, por ejemplo clorosulfatos. Estos compuestos, a su vez, pueden reaccionar clorando el ácido precursor de acesulfamo, acesulfamo-H, a veces denominado ácido edulcorante, o sus precursores, por ejemplo acetoacetamida-N-sulfonato. Limitando el tiempo de contacto se forman cantidades más bajas de compuestos que contienen cloro/cloruro, por ejemplo clorosulfatos, (en comparación con la cantidad formada cuando se emplean tiempos de contacto más largos). Es decir, se ha demostrado ahora que tiempos de contacto más cortos retrasan la formación de compuestos que contienen cloro/cloruro, por ejemplo clorosulfatos. Como resultado de tiempos de contacto más cortos, en una forma de realización, la composición de agente de ciclación puede tener un contenido bajo de compuesto que contiene cloro/cloruro, por ejemplo un contenido bajo de clorosulfato, tal como se expone en el presente documento. La reducción o la eliminación de los compuestos que contienen cloro/cloruro conducen directamente a la formación de composiciones de acesulfamo potásico brutas de mayor pureza que se describen en el presente documento, lo que simplifica las operaciones de tratamiento subsiguientes para formar las composiciones de acesulfamo potásico intermedias o terminadas. El proceso también conduce ventajosamente a la formación de composiciones de acesulfamo potásico intermedias y terminadas que tienen un bajo contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico.

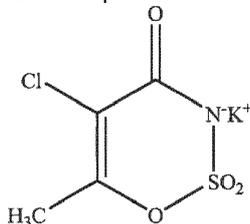
A continuación se definen términos específicos adicionales que se utilizan en el presente documento. "Tiempo de contacto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al período de tiempo en el que el disolvente se encuentra en contacto con el agente de ciclación antes de la formación del aducto de trióxido de azufre cíclico. Por lo tanto, el tiempo de contacto comienza cuando al menos algo del disolvente entra en contacto con al menos algo del agente de ciclación para formar la mezcla de agente de ciclación/disolvente ("composición de agente de ciclación"), y el tiempo de contacto termina cuando la sal de acetoacetamida entra en contacto por primera vez con el agente de ciclación de la composición de agente de ciclación.

"Tiempo de residencia", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al período de tiempo que una composición (o corriente) que se va a tratar, por ejemplo una composición de acesulfamo potásico bruta, permanece en una operación de tratamiento particular. El tiempo de residencia comienza cuando la composición que se va a tratar entra en la operación de tratamiento, y el tiempo de residencia termina cuando las composiciones resultantes (formadas por medio del tratamiento) abandonan la operación de tratamiento. Como ejemplo particular, el tiempo de residencia para una operación de concentración, por ejemplo de evaporación, se refiere al tiempo desde que una composición de acesulfamo potásico bruta entra en el evaporador hasta que la composición de acesulfamo potásico intermedia abandona el evaporador. Como otro ejemplo, el tiempo de residencia para una operación de separación, por ejemplo de cristalización, se refiere al tiempo desde que una composición de acesulfamo potásico bruta entra en el cristizador hasta que la composición de acesulfamo potásico intermedia abandona el cristizador.

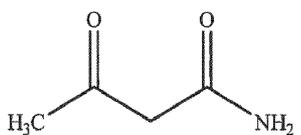
"Tiempo de reacción de ciclación", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al tiempo desde el comienzo de la alimentación de sal de acetoacetamida hasta la finalización de la alimentación de sal de

acetoacetamida. En algunos casos, si está indicado, el tiempo de reacción de ciclación puede incluir un tiempo adicional después de la finalización de la alimentación de sal de acetoacetamida, por ejemplo 5 minutos adicionales o un minuto adicional.

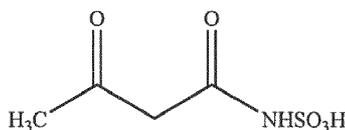
5 "5-Cloro-acesulfamo potásico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la molécula siguiente:



"Acetoacetamida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la molécula siguiente:



10 "Ácido acetoacetamida-N-sulfónico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la molécula que se muestra a continuación. En algunos casos, el ácido acetoacetamida-N-sulfónico puede ser un producto de degradación de acesulfamo potásico o de acesulfamo-H. La expresión "ácido acetoacetamida-N-sulfónico", tal como  
15 se utiliza en el presente documento, también incluye sales de ácido acetoacetamida-N-sulfámico, por ejemplo de potasio, de sodio y de otras sales de metales alcalinos.



20 Una "composición de acesulfamo potásico intermedia" se refiere a una composición resultante de la concentración de la composición de acesulfamo potásico bruta, por ejemplo de la eliminación de agua de la composición de acesulfamo potásico bruta. La composición de acesulfamo potásico intermedia comprende al menos el 10% en peso de acesulfamo potásico, con respecto al peso total de la composición de acesulfamo potásico intermedia, y tiene un porcentaje en peso de acesulfamo potásico superior al de la composición de acesulfamo potásico bruta.

25 Una "composición de acesulfamo potásico terminada" se refiere a una composición resultante (preferentemente directamente) de la separación, por ejemplo de la cristalización y/o la filtración, de la composición de acesulfamo potásico intermedia, por ejemplo preferentemente sin llevar a cabo etapas adicionales de proceso después de la separación de la composición de acesulfamo potásico intermedia para obtener la composición de acesulfamo potásico terminada. La composición de acesulfamo potásico terminada comprende al menos el 15% en peso de acesulfamo potásico, con respecto al porcentaje en peso total de la composición de acesulfamo potásico terminada, y tiene un porcentaje en peso de acesulfamo potásico superior al de la composición de acesulfamo potásico intermedia.

35 "wppm" y "wppb", tal como se utilizan en el presente documento, significan partes por millón en peso o partes por mil millones en peso, respectivamente. Estos parámetros se refieren al peso total de la composición respectiva, por ejemplo al peso total de la totalidad de la composición de acesulfamo potásico bruta o la totalidad de la composición de acesulfamo potásico terminada.

40 Formación de acesulfamo potásico (tiempo de contacto)

En el presente documento se describen procesos para producir acesulfamo potásico que muestra altos niveles de pureza. En una forma de realización, el proceso comprende las etapas de poner en contacto un disolvente y un agente de ciclación para formar una composición de agente de ciclación y hacer reaccionar una sal de acetoacetamida con el agente de ciclación (de la composición de agente de ciclación) para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico. Es importante destacar que el tiempo de contacto es inferior a 15 minutos. El proceso también comprende formar una composición de acesulfamo potásico terminada a partir de la composición de aducto de trióxido de azufre cíclico.

50 La puesta en contacto del disolvente y el agente de ciclación se contempla ampliamente. En algunas formas de realización, los procedimientos de contacto incluyen la adición de disolvente al agente de ciclación, la adición del

agente de ciclación al disolvente. Los componentes pueden alimentarse, por ejemplo alimentarse simultáneamente, a un recipiente. Se contempla la adición/el mezclado y/o la alimentación conjunta (opcionalmente simultánea) de estos componentes.

5 La reacción de la sal de acetoacetamida y el agente de ciclación puede realizarse poniendo en contacto los dos reactantes. Los reactantes pueden alimentarse, por ejemplo alimentarse simultáneamente, a un recipiente. En una forma de realización, la sal de acetoacetamida se puede añadir al agente de ciclación de la composición de agente de ciclación. El agente de ciclación de la composición de agente de ciclación se puede añadir a la sal de acetoacetamida. También se contempla la adición/el mezclado y/o la alimentación conjunta (opcionalmente simultánea) de los reactantes. En una forma de realización, la composición de agente de ciclación puede estar contenida en un recipiente y la sal de acetoacetamida puede añadirse a la composición de agente de ciclación, por ejemplo, añadirse gota a gota a la composición de agente de ciclación.

10 En algunas formas de realización, el tiempo de contacto es inferior a 10 minutos, inferior a 8 minutos, inferior a 5 minutos, inferior a 3 minutos o inferior a 1 minuto. En una forma de realización, el disolvente y el agente de ciclación se mezclan y se hacen reaccionar inmediatamente con la sal de acetoacetamida. En términos de intervalos, el tiempo de contacto puede variar de 1 segundo a 15 minutos, de 1 segundo a 10 minutos, de 1 minuto a 15 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 3 minutos a 10 minutos, o de 5 minutos a 10 minutos.

15 Limitando el tiempo de contacto tal como se expone en el presente documento se forman menos productos de reacción de agente de ciclación/disolvente, por ejemplo clorosulfatos. La composición de agente de ciclación, por ejemplo, puede tener un contenido de producto de reacción de disolvente/agente de ciclación reducido, por ejemplo, un contenido de clorosulfato reducido. Por ejemplo, la composición de agente de ciclación puede comprender menos del 1% en peso de producto de reacción de agente de ciclación/disolvente, por ejemplo menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso, menos del 0,25% en peso, menos del 0,1% en peso, menos del 0,05 % en peso, o menos del 0,01% en peso. En términos de intervalos, la composición de agente de ciclación puede comprender de 1 ppm al 1% en peso de productos de reacción de disolvente/agente de ciclación, por ejemplo de 10 ppm al 1% en peso, de 10 ppm al 0,75% en peso, de 10 ppm al 0,5% en peso, de 10 ppm al 0,25% en peso, de 100 ppm al 0,75% en peso, de 100 ppm al 0,5% en peso, o de 100 ppm al 0,25% en peso. Estos intervalos y estos límites se aplican a productos de reacción del agente de ciclación/disolvente en general y a productos de reacción específicos en general, por ejemplo clorosulfato de clorometilo, bis-clorosulfato de metilo y combinaciones de los mismos.

20 Los ejemplos de clorosulfatos incluyen clorosulfato de clorometilo y bis-clorosulfato de metilo. Estos productos de reacción pueden formarse cuando se emplea un disolvente que contiene cloro. En una forma de realización, la composición de agente de ciclación comprende menos del 1% en peso de clorosulfato de clorometilo y/o bis-clorosulfato de metilo, por ejemplo menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso, menos del 0,25% en peso, menos del 0,1% en peso, menos del 0,05% en peso, o menos del 0,01% en peso. En una forma de realización, la composición de agente de ciclación comprende menos del 1% en peso de clorosulfato de clorometilo, por ejemplo menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso, menos del 0,25% en peso, menos del 0,1% en peso, menos del 0,05% en peso, o menos del 0,01% en peso. En una forma de realización, la composición de agente de ciclación comprende menos del 1% en peso de metil-bis-clorosulfato, por ejemplo menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso, menos del 0,25% en peso, menos del 0,1% en peso, menos del 0,05% en peso, o menos del 0,01% en peso.

25 En una forma de realización, el disolvente y el agente de ciclación se combinan en un primer recipiente, por ejemplo un primer reactor, para formar una composición de agente de ciclación, que opcionalmente puede enfriarse. La composición de agente de ciclación puede añadirse después a la sal de acetoacetamida en un segundo reactor. En una forma de realización, el primer recipiente se enfría, por ejemplo, a una temperatura inferior a 35 °C, antes de combinar el disolvente y el agente de ciclación. En algunos casos, el agente de ciclación y el disolvente se enfrían individualmente y después se alimentan a la reacción con la sal de acetoacetamida, operación seguida opcionalmente de enfriamiento adicional. En una forma de realización, el primer recipiente en sí mismo se enfría, por ejemplo, a una temperatura inferior a 15 °C, antes de poner en contacto el disolvente y el agente de ciclación, lo que conduce al enfriamiento del disolvente y el agente de ciclación que puedan añadirse al primer recipiente. En algunos casos, el agente de ciclación y el disolvente se enfrían individualmente y después se combinan y se alimentan a la reacción con la sal de acetoacetamida.

30 En algunos casos, el proceso comprende las etapas de proporcionar una composición de aducto de trióxido de azufre cíclico que comprende menos del 1% en peso de productos de reacción de agente de ciclación/disolvente, por ejemplo clorosulfato de clorometilo y/o bis-clorosulfato de metilo, y de formar la composición de acesulfamo potásico a partir de la composición de aducto de trióxido de azufre cíclico. La provisión de la composición de aducto de trióxido de azufre cíclico puede variar ampliamente siempre que la composición de aducto de trióxido de azufre cíclico tenga el contenido de producto de reacción de disolvente/agente de ciclación requerido. La composición de aducto de trióxido de azufre cíclico se forma opcionalmente utilizando cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

65

5 En algunas formas de realización, la composición de agente de ciclación se proporciona a una temperatura baja y/o se enfría para producir una composición de agente de ciclación enfriada que tiene una temperatura baja. El enfriamiento o la provisión de la composición de agente de ciclación a baja temperatura se pueden lograr por medio de cualquiera de una diversidad de técnicas de enfriamiento diferentes. Por ejemplo, la etapa de enfriamiento puede realizarse utilizando uno o más intercambiadores de calor, unidades de refrigeración, unidades de enfriamiento con aire, unidades de enfriamiento con agua o un medio de enfriamiento, tal como nitrógeno líquido u otros agentes criogénicos. Si se emplean intercambiadores de calor, un medio de intercambio preferido es una mezcla de agua/glicol, siendo la salmuera una alternativa adecuada.

10 En algunas formas de realización, la composición de agente de ciclación se proporciona o se enfría a una temperatura inferior a 15 °C, por ejemplo inferior a 12 °C, inferior a 11 °C, inferior a 10 °C, inferior a 8 °C, inferior a 5 °C, inferior a 3 °C, inferior a 1 °C o inferior a 0 °C. En términos de intervalos, la composición de agente de ciclación se enfría a una temperatura que varía de -20 °C a 15 °C, por ejemplo de -15 °C a 15 °C, de -10 °C a 12 °C, de -8 °C a 10 °C, o -8 °C a 5 °C. En algunas formas de realización, la etapa de enfriamiento reduce la temperatura de la  
15 composición de agente de ciclación (tal como se proporciona), por ejemplo al menos 2 °C, al menos 3 °C, al menos 5 °C, al menos 10 °C, al menos 15 °C, al menos 20 °C, o al menos 25 °C.

20 En una forma de realización, solo el agente de ciclación (por ejemplo, sin disolvente) se enfría, y después el agente de ciclación enfriado se mezcla con el disolvente para formar la composición de agente de ciclación, que después se hace reaccionar con la sal de acetoacetamida. Es decir, en algunos casos, el disolvente (si está presente) puede no enfriarse de la misma forma que se enfría el agente de ciclación. En otras formas de realización, el disolvente se enfría antes de mezclarlo con el agente de ciclación para formar la composición de agente de ciclación, operación seguida opcionalmente de enfriamiento adicional de la composición de agente de ciclación resultante.

25 En algunos casos, el enfriamiento se realiza por medio de múltiples etapas de enfriamiento. Por ejemplo, el disolvente puede enfriarse a una primera temperatura, después combinarse con el agente de ciclación para formar la composición de agente de ciclación, que después se enfría adicionalmente a una segunda temperatura, que es inferior a la primera temperatura. En algunas formas de realización, el agente de ciclación se enfría a una primera temperatura, el disolvente se enfría a una segunda temperatura, y el agente de ciclación enfriado y el disolvente  
30 enfriado se combinan y opcionalmente se enfrían a una tercera temperatura, que es inferior a la primera y a la segunda temperaturas. Estos esquemas de enfriamiento se presentan solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la etapa de enfriamiento.

35 También se ha descubierto que si se minimiza el tiempo de reacción de ciclación, la formación de impurezas, por ejemplo impurezas orgánicas, tales como 5-cloro-acesulfamo potásico, se reduce o se suprime. En algunas formas de realización, la reacción de ciclación se lleva a cabo durante un tiempo de reacción de ciclación inferior a 35 minutos, por ejemplo inferior a 30 minutos, inferior a 25 minutos, inferior a 20 minutos, inferior a 15 minutos o inferior a 10 minutos. En términos de intervalos, la reacción de ciclación puede realizarse durante un tiempo de reacción de ciclación que varía de 1 segundo a 35 minutos, por ejemplo de 10 segundos a 25 minutos, de 30 segundos a 15  
40 minutos, o de 1 minuto a 10 minutos.

45 El aducto de trióxido de azufre cíclico puede someterse a una o más etapas para formar la composición de acesulfamo potásico terminada. En algunos casos, la formación de la composición de acesulfamo potásico terminada comprende las etapas de hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico (o al menos parte del mismo) para formar una composición de acesulfamo-H que comprende acesulfamo-H y neutralizar el acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H para formar una composición de acesulfamo potásico bruta.

50 Las composiciones de acesulfamo brutas pueden tratarse para formar composiciones de acesulfamo potásico intermedias y (subsiguientemente) composiciones de acesulfamo terminadas, y esta operación de tratamiento puede incluir una o más operaciones de concentración o de separación.

55 Por ejemplo, la operación de tratamiento puede comprender concentrar la composición de acesulfamo potásico bruta para formar una corriente de agua y una composición de acesulfamo potásico intermedia y después separar la composición de acesulfamo potásico intermedia para formar la composición de acesulfamo potásico terminada que comprende acesulfamo potásico, por ejemplo por filtración y/o cristalización.

#### Composiciones de acesulfamo potásico

60 La composición de acesulfamo potásico bruta se forma hidrolizando el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H y neutralizando el acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H para formar la composición de acesulfamo potásico bruta, tal como se describe en el presente documento. Se realiza una separación de fases del producto de la etapa de neutralización en fases acuosa y orgánica. La composición de acesulfamo potásico bruta se puede obtener a partir de la fase acuosa (sin ninguna purificación adicional). La composición de acesulfamo potásico bruta comprende preferentemente una mezcla de acesulfamo potásico, por  
65 ejemplo acesulfamo potásico no clorado, y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 wppm, menos de 10

wppm, menos de 7 wppm, menos de 5 wppm, menos de 3 wppm o menos de 1 wppm. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico bruta está desprovista de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo sustancialmente desprovista de 5-cloro-acesulfamo potásico (indetectable). En términos de intervalos, la composición de acesulfamo potásico bruta puede comprender de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo de 1 wppb a 20 wppm, de 1 wppb a 10 wppm, de 1 wppb a 5 wppm, de 1 wppb a 2.7 wppm, de 10 wppb a 20 wppm, de 10 wppb a 19 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm, o de 100 wppb a 5 wppm.

Las composiciones de acesulfamo potásico terminadas, que son típicamente adecuadas para su uso por el consumidor final, se forman tratando la composición de acesulfamo potásico bruta para eliminar impurezas, tal como se describe en el presente documento. Esta composición de acesulfamo potásico terminada comprende preferentemente una mezcla de acesulfamo potásico, por ejemplo acesulfamo potásico no clorado, y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 wppm, menos de 10 wppm, menos de 7 wppm, menos de 5 wppm, menos de 3 wppm o menos de 1 wppm. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico terminada está desprovista de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo sustancialmente desprovista de 5-cloro-acesulfamo potásico (indetectable). En términos de intervalos, la composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo de 1 wppb a 20 wppm, de 1 wppb a 10 wppm, de 1 wppb a 5 wppm, de 1 wppb a 2.7 wppm, de 10 wppb a 20 wppm, de 10 wppb a 19 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm, o de 100 wppb a 5 wppm. Tiempos de contacto más cortos reducen o suprimen la formación de 5-cloro-acesulfamo potásico, lo que da como resultado una composición de acesulfamo potásico bruta y una composición de acesulfamo potásico terminada que tienen un bajo contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico.

En algunas formas de realización, las composiciones de acesulfamo potásico terminadas comprenden acesulfamo potásico y menos de 33 wppm de acetoacetamida, por ejemplo menos de 32 wppm, menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 wppm, menos de 10 wppm, menos de 7 wppm, menos de 5 wppm, menos de 3 wppm, menos de 1 wppm, menos de 0,8 wppm, menos de 0,5 wppm o menos de 0,3 wppm. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico terminada está desprovista de acetoacetamida, por ejemplo sustancialmente desprovista de acetoacetamida (indetectable). En términos de intervalos, la composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 1 wppb a 33 wppm de acetoacetamida, por ejemplo de 10 wppb a 32 wppm, de 10 wppb a 25 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 7 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 10 wppb a 3 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm o de 100 wppb a 5 wppm. En algunos casos también puede haber presencia de ácido acetoacetamida-N-sulfónico en las composiciones de acesulfamo potásico terminadas en las cantidades mencionadas anteriormente. Estas impurezas pueden formarse por medio de reacciones secundarias y por la degradación de las moléculas de acesulfamo potásico y acesulfamo-H, por ejemplo, durante el tratamiento de las composiciones de acesulfamo potásico brutas específicas descrito en el presente documento.

El contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico se puede medir en las composiciones de acesulfamo potásico brutas y/o terminadas (así como en cualquier composición intermedia) mediante un análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), basado en directrices de la Farmacopea Europea (2017), basado en directrices de la Farmacopea Europea para la cromatografía en capa fina (2017) y adaptado para HPLC. Un escenario de medición particular utiliza una unidad de HPLC LC Systems de Shimadzu que tiene un controlador Shimadzu CBM-20 y está equipada con una columna CC 250/4.6 Nucleodur 100-3 C18 ec (250 x 4,6 mm) MACHEREY NAGEL. Se puede utilizar un detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A para la detección (a una longitud de onda de 234 nm). El análisis puede realizarse a una temperatura de columna de 23 °C. Como solución eluyente se puede emplear una solución acuosa de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (opcionalmente a 3,4 g/l y al 60% de la solución total) y acetonitrilo (opcionalmente a 300 ml/l y al 40% de la solución total). La elución puede ser isocrática. La velocidad de flujo general del eluyente total puede ser de aproximadamente 1 ml/min. El registro de datos y los cálculos pueden realizarse utilizando el programa informático LabSolution de Shimadzu.

El contenido de ácido acetoacetamida-N-sulfónico y/o de acetoacetamida se pueden medir en las composiciones de acesulfamo potásico brutas, intermedias o terminadas por medio de análisis por HPLC, basado en directrices de la Farmacopea Europea para cromatografía en capa fina (2017) y adaptadas para HPLC. Un escenario de medición particular utiliza una unidad de HPLC LC Systems de Shimadzu que tiene un controlador CBM-20 Shimadzu y está equipada con una columna analítica IonPac NS1 ((5 µm) 150 x 4 mm) y una precolumna IonPac NG1 (35 x 4,0 mm). Se puede utilizar un detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A para la detección (a una longitud de onda de 270 nm y 280 nm). El análisis puede realizarse a una temperatura de columna de 23 °C. Como primera solución eluyente se puede emplear una mezcla acuosa de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,4 g/l), acetonitrilo (300 ml/l) e hidróxido de potasio (0,89 g/l); como segunda solución eluyente se puede emplear una mezcla acuosa de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,4 g/l) e hidróxido de potasio (0,89 g/l). La elución se puede realizar en modo gradiente según el perfil de flujo de segundo eluyente siguiente:

- 0 a 3 minutos: constante al 80% (v/v)

- 3 a 6 minutos: reducción lineal al 50% (v/v)
- 6 a 15 minutos: constante al 50% (v/v)
- 15 a 18 minutos: reducción lineal al 0%
- 18 a 22 minutos: constante al 0%
- 5 • 22 a 24 minutos: aumento lineal al 80% (v/v)
- 24 a 35 minutos: constante al 80% (v/v).

La velocidad de flujo global del eluyente puede ser de aproximadamente 1,2 ml/min. El registro de datos y los cálculos pueden realizarse utilizando el programa informático LabSolution de Shimadzu.

10 Tal como se ha indicado anteriormente, la composición de acesulfamo potásico bruta se forma mediante la puesta en contacto mencionada anteriormente del disolvente y el agente de ciclación para formar una composición de agente de ciclación; la reacción de formación de composición de aducto de trióxido de azufre cíclico, y la formación a partir del aducto de trióxido de azufre cíclico de la composición de acesulfamo potásico terminada (por ejemplo, por medio de hidrólisis, neutralización y tratamiento). En formas de realización preferidas, el tiempo de contacto puede ser inferior a 10 minutos, inferior a 8 minutos, inferior a 5 minutos, inferior a 3 minutos o inferior a 1 minuto (opcionalmente, de 1 segundo a 15 minutos, de 1 segundo a 10 minutos, de 1 minuto a 15 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 3 minutos a 10 minutos, o de 5 minutos a 10 minutos); la composición de acesulfamo potásico bruta puede comprender de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo de 1 wppb a 20 wppm, de 1 wppb a 10 wppm, de 1 wppb a 5 wppm, de 1 wppb a 2.7 wppm, de 10 wppb a 20 wppm, de 10 wppb a 19 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm, o de 100 wppb a 5 wppm (opcionalmente menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 ppm, menos de 10 ppm, menos de 7 ppm, menos de 5 ppm, menos de 3 ppm o menos de 1 ppm); y la composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo de 1 wppb a 20 wppm, de 1 wppb a 10 wppm, de 1 wppb a 5 wppm, de 1 wppb a 2.7 wppm, de 10 wppb a 20 wppm, de 10 wppb a 19 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm, o de 100 wppb a 5 wppm (opcionalmente menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, por ejemplo menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 ppm, menos de 10 ppm, menos de 7 ppm, menos de 5 ppm, menos de 3 ppm o menos de 1 ppm).

En una forma de realización particular, el tiempo de contacto es inferior a 15 minutos, la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.

En otra forma de realización particular, el tiempo de contacto es inferior a 5 minutos, la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 2,7 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.

En otra forma de realización particular, el tiempo de contacto varía de 1 segundo a 10 minutos, la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 1 wppb a 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.

En otra forma de realización particular, el tiempo de contacto varía de 1 segundo a 10 minutos, la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 1 wppb a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico, y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 1 wppb a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.

Las composiciones de acesulfamo potásico (brutas y/o terminadas) pueden comprender, en algunos casos, otras impurezas. Los ejemplos de impurezas incluyen, entre otros, acetoacetamida, acetoacetamidiasulfonato y ácido acetoacetamida-N-sulfónico. Las composiciones de acesulfamo potásico (brutas y/o terminadas) también pueden comprender metales pesados. Las impurezas orgánicas y/o los metales pesados pueden estar presentes en una cantidad que varía de 1 wppb a 25 wppm, con respecto al peso total de la composición de acesulfamo potásico respectiva, bruta o terminada, por ejemplo de 100 wppb a 20 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 500 wppb a 10 wppm, o de 1 wppm a 5 wppm. Los metales pesados se definen como metales con densidades relativamente altas, por ejemplo superiores a 3 g/cm<sup>3</sup> o superiores a 7 g/cm<sup>3</sup>. Los ejemplos de metales pesados incluyen plomo y mercurio. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico bruta o terminada puede comprender mercurio en una cantidad que varía de 1 wppb a 25 wppm, por ejemplo de 100 wppb a 20 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 500 wppb a 10 wppm, o de 1 wppm a 5 wppm. En términos de límites, la composición de acesulfamo potásico bruta o terminada puede comprender menos de 25 wppm de mercurio, por ejemplo menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 10 wppm o menos de 5 wppm. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico bruta o terminada puede comprender plomo en una cantidad que varía de 1 wppb a 25 wppm, por ejemplo de 100 wppb a 20 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 500 wppb a 10 wppm, o de 1 wppm a 5 wppm. En términos de límites, la composición de acesulfamo potásico bruta o terminada puede comprender menos de 25 wppm de plomo, por ejemplo menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 10 wppm o menos de 5 wppm. En algunos casos,

cuando se forma hidróxido de potasio por medio de un proceso de membrana, la composición de acesulfamo potásico bruta o terminada resultante puede tener niveles muy bajos de mercurio, si los hay, por ejemplo inferiores a 10 wppm, inferiores a 5 wppm, inferiores a 3 wppm, inferiores a 1 wppm, inferiores a 500 wppb o inferiores a 100 wppb.

En algunas formas de realización, las composiciones de acesulfamo potásico (brutas, intermedia y/o terminadas) pueden comprender ácido acetoacetamida-N-sulfónico, por ejemplo menos de 37 wppm de ácido acetoacetamida-N-sulfónico, por ejemplo menos de 35 wppm, menos de 30 wppm, menos de 25 wppm, menos de 20 wppm, menos de 15 wppm, menos de 12 wppm, menos de 10 wppm, menos de 7 wppm, menos de 5 wppm, menos de 3 wppm, menos de 1 wppm, menos de 0,8 wppm, menos de 0,5 wppm, o menos de 0,3 wppm. En algunos casos, la composición de acesulfamo potásico terminada está sustancialmente desprovista de ácido acetoacetamida-N-sulfónico, por ejemplo desprovista de ácido acetoacetamida-N-sulfónico. En términos de intervalos, la composición de acesulfamo potásico terminada puede comprender de 1 wppb a 37 wppm de ácido acetoacetamida-N-sulfónico, por ejemplo de 10 wppb a 35 wppm, de 10 wppb a 25 wppm, de 10 wppb a 15 wppm, de 10 wppb a 12 wppm, de 10 wppb a 10 wppm, de 10 wppb a 7 wppm, de 10 wppb a 5 wppm, de 10 wppb a 3 wppm, de 100 wppb a 15 wppm, de 100 wppb a 10 wppm, o de 100 wppb a 5 wppm. El ácido acetoacetamida-N-sulfónico puede formarse en reacciones secundarias. El uso de los parámetros de temperatura (y opcionalmente de tiempo de contacto) mencionados anteriormente también proporciona bajas cantidades de ácido acetoacetamida-N-sulfónico.

En algunas formas de realización, la composición de acesulfamo potásico bruta se trata para lograr la composición de acesulfamo potásico terminada. Sin embargo, en algunos casos, las etapas del tratamiento pueden no permitir la eliminación del 5-cloro-acesulfamo potásico, quizás debido a las similitudes químicas del 5-cloro-acesulfamo potásico y el acesulfamo potásico. Sorprendentemente, el uso de las etapas de proceso descritas en el presente documento proporciona ventajosamente la reducción o la eliminación de impurezas durante el esquema de reacción, antes de la purificación de la composición de acesulfamo potásico bruta. En consecuencia, la necesidad de depender de la purificación de la composición de acesulfamo potásico bruta para eliminar el 5-cloro-acesulfamo potásico se reduce de forma beneficiosa. En algunas formas de realización, las composiciones de acesulfamo potásico (brutas y/o terminadas) comprenden al menos el 90% del 5-cloro-acesulfamo potásico presente en la composición de acesulfamo potásico bruta, por ejemplo al menos el 93%, al menos el 95% o al menos 99%

#### Parámetros de reacción intermedios

Las reacciones para la producción de acesulfamo potásico de alta pureza se describen con más detalle a continuación.

#### Reacción de formación de sal de ácido amidosulfámico

En una primera etapa de reacción, se hacen reaccionar ácido sulfámico y una amina para formar sal de ácido sulfámico. En la reacción (1), a continuación, se muestra un ejemplo de esquema de reacción que como amina emplea trietilamina y produce sal de ácido trietilamonio-sulfámico.



También hay presencia de ácido acético en la primera mezcla de reacción, y este reacciona con la amina, por ejemplo trietilamina, para formar un acetato de amonio, por ejemplo acetato de trietilamonio, tal como se muestra en la reacción (2), a continuación.



La amina empleada en estas reacciones puede variar ampliamente. Preferentemente, la amina comprende trietilamina. En una forma de realización, la amina se puede seleccionar del grupo que consiste en trimetilamina, dietilpropilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, triciclohexilamina, etildiciclohexilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, bencildimetilamina, piridina, piridinas sustituidas tales como picolina, lutidina, colidina o metiletilpiridina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilpiperazina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno, 1,4-diazabicyclooctano, tetrametilhexametildiamina, tetrametiletilendiamina, tetrametilpropilendiamina, tetrametilbutilendiamina, 1,2-dimorfoliletano, pentametildietiltriamina, pentaetildietiltriamina, pentametildipropilendiamina, tetrametildiaminometano, tetrapropildiaminometano, hexametiltrietilentetraamina, hexametiltripropilentetraamina, diisobutilendiamina, triisopropilendiamina y sus mezclas.

#### Reacción de formación de sal de acetoacetamida

Una vez formada en la reacción (1), la sal de ácido sulfámico se hace reaccionar con el agente acetoacetilante para formar la sal de acetoacetamida, preferentemente la sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato. Preferentemente, el agente de acetoacetilación comprende diceteno, aunque se pueden emplear otros agentes de acetoacetilación, con o sin diceteno.



disolventes pueden utilizarse solos o en mezcla. En una forma de realización, el disolvente es un disolvente hidrocarbonado alifático halogenado, siendo el disolvente preferentemente diclorometano. El cloroformo y el tetraclorometano también son disolventes ejemplares.

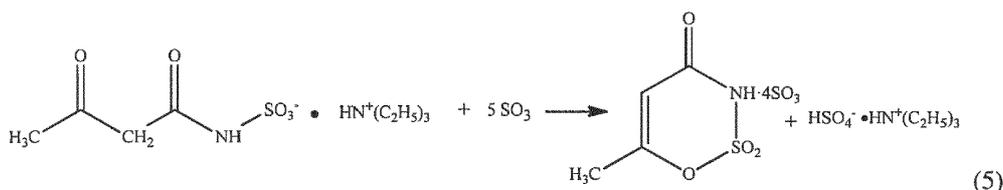
5 En una forma de realización, la reacción de formación de sal de acetoacetamida se lleva a cabo a una temperatura que varía de -30 °C a 50 °C, por ejemplo de 0 °C a 25 °C. La presión de reacción puede variar ampliamente. En formas de realización preferidas, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica, aunque también se contemplan otras presiones. El tiempo de reacción puede variar ampliamente, preferentemente en el intervalo de 0,5 horas a 12 horas, por ejemplo de 1 hora a 10 horas. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo introduciendo la sal de ácido amidosulfámico y dosificándola en el diceteno. En otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo introduciendo diceteno y dosificándolo en la sal de ácido amidosulfámico. La reacción se puede llevar a cabo introduciendo el diceteno y el ácido amidosulfámico y dosificándolos en el catalizador.

15 Una vez formado, cada uno de los productos de reacción se somete opcionalmente a una o más etapas de purificación. Por ejemplo, el disolvente puede separarse del producto de reacción, por ejemplo por destilación, y el residuo (principalmente acetoacetamida-N-sulfonato) puede recristalizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetona, acetato de metilo o etanol.

20 En general, las etapas de hacer reaccionar el ácido sulfámico y la trietilamina para formar una sal de ácido amidosulfámico, de hacer reaccionar la sal de ácido amidosulfámico y el diceteno para formar la sal de acetoacetamida, y de poner en contacto diclorometano y un trióxido de azufre para formar una composición de agente de ciclación no se realizan en ningún orden en particular. Cada una de estas etapas puede realizarse independientemente una de la otra. En algunos casos, estas etapas pueden realizarse en cualquier orden siempre que se realicen antes de la reacción de ciclación, por ejemplo la reacción de la sal de acetoacetamida con trióxido de azufre para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico.

Ciclación e hidrolización

30 La sal de acetoacetamida se hace reaccionar con un agente de ciclación, por ejemplo un agente de ciclación de la composición de agente de ciclación, en presencia de un disolvente para formar la composición de aducto (de trióxido de azufre) cíclico, que contiene aducto de trióxido de azufre cíclico y, en algunos casos, impurezas. En algunos casos, se realiza una etapa de enfriamiento antes de la reacción de formación del aducto de trióxido de azufre cíclico. En una forma de realización, la ciclación se realiza utilizando al menos una cantidad equimolar del agente de ciclación. El agente de ciclación puede disolverse en un disolvente inorgánico u orgánico inerte. El agente de ciclación se utiliza generalmente en un exceso molar, por ejemplo un exceso de hasta 20 veces, o un exceso de hasta 10 veces, con respecto a los moles totales de sal de acetoacetamida. Un ejemplo de reacción de ciclación que utiliza trióxido de azufre como agente de ciclación se muestra en la reacción (5), a continuación.



40 En una forma de realización, la relación en peso de disolvente con respecto a agente de ciclación en la composición de agente de ciclación es de al menos 1:1, por ejemplo al menos 2:1 o al menos 5:1. En una forma de realización, la relación en peso de disolvente con respecto a agente de ciclación de la composición de agente de ciclación varía de 1:1 a 25:1, por ejemplo de 1:1 a 10:1, de 2:1 a 10:1, o de 5:1 a 10:1.

45 Un agente de ciclación puede ser cualquier compuesto que inicie el cierre del anillo de la sal de acetoacetamida. Aunque el trióxido de azufre es un agente de ciclación preferido, se contempla el empleo de otros agentes de ciclación.

50 Los disolventes inorgánicos u orgánicos inertes adecuados son aquellos líquidos que no reaccionan de forma no deseada con trióxido de azufre o los materiales de partida o los productos finales de la reacción. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos alifáticos halogenados, que preferentemente tienen hasta cuatro átomos de carbono, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno (diclorometano), cloroformo, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, tetracloroetileno, triclorofluoroetileno; ésteres de ácido carbónico con alcoholes alifáticos inferiores, preferentemente con metanol o etanol; nitroalcanos, que tienen preferentemente hasta cuatro átomos de carbono, en particular nitrometano; piridinas sustituidas con alquilo, preferentemente colidina; y sulfonas alifáticas, preferentemente sulfolano. Los disolventes particularmente preferidos para la reacción de ciclación incluyen diclorometano (cloruro de metileno), 1,2-dicloroetano, acetona, ácido acético glacial y dimetilformamida, prefiriéndose particularmente el diclorometano (dicloruro de metileno). Otros disolventes, por ejemplo otros disolventes mencionados en el presente documento, también pueden ser adecuados como disolventes. Los

disolventes pueden utilizarse solos o en mezcla. En una forma de realización, el disolvente es un disolvente hidrocarbonado alifático halogenado, siendo el disolvente preferentemente diclorometano. Los procesos pueden emplear estos disolventes solos o en mezclas de los mismos.

- 5 En algunos casos, el disolvente de la composición de agente de ciclación puede seleccionarse de entre 1) ácido sulfúrico concentrado, 2) dióxido de azufre líquido o 3) un disolvente orgánico inerte.

En una forma de realización preferida, se utiliza el mismo disolvente tanto en la reacción de formación de sal de acetoacetamida como en la reacción de ciclación. De forma beneficiosa, la solución obtenida en la reacción de formación de sal de acetoacetamida, sin aislamiento del producto de reacción de formación de sal de acetoacetamida, puede utilizarse inmediatamente en la ciclación.

En una forma de realización, la temperatura de reacción para la reacción de ciclación varía de -70 °C a 175 °C, por ejemplo de -40 °C a 60 °C. La presión a la que se realiza la reacción puede variar ampliamente. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una presión que varía de 0,01 MPa a 10 MPa, por ejemplo de 0,1 MPa a 5 MPa. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

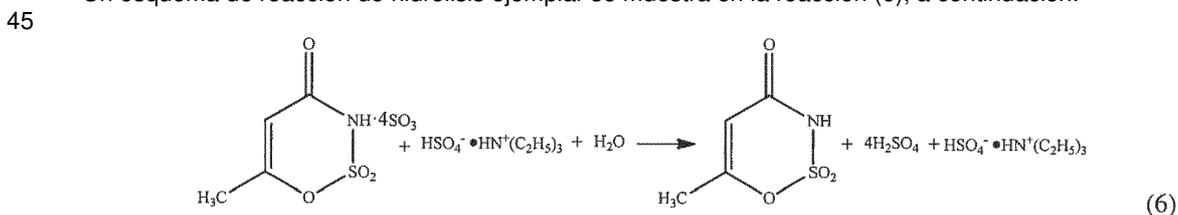
La sal de acetoacetamida puede introducirse en el reactor de ciclación y la composición de agente de ciclación, por ejemplo una solución de agente de ciclación opcionalmente en disolvente, puede dosificarse en el reactor. En formas de realización preferidas, ambos reactantes (sal de acetoacetamida y agente de ciclación) se alimentan simultáneamente al reactor. En una forma de realización, se introduce inicialmente en el reactor la composición de agente de ciclación y se añade la sal de acetoacetamida. Preferentemente se introduce en el reactor al menos parte de la composición de agente de ciclación y después, de forma continua o en porciones, se dosifican la sal de acetoacetamida y el agente de ciclación (adicional), preferentemente mientras se mantiene la temperatura tal como se ha descrito anteriormente.

La sal de acetoacetamida se puede introducir en el reactor y la composición de agente de ciclación se puede dosificar en el reactor. En formas de realización preferidas, ambos reactantes se alimentan simultáneamente al reactor. En una forma de realización, se introduce inicialmente en el reactor la composición de agente de ciclación y se añade la sal de acetoacetamida. Preferentemente, se introduce en el reactor al menos parte de la composición de agente de ciclación y después, de forma continua o en porciones, se dosifica la sal de acetoacetamida y el agente de ciclación (adicional), preferentemente mientras se mantiene la temperatura tal como se ha descrito anteriormente.

La formación de la composición de acesulfamo potásico bruta a partir de la composición de aducto de trióxido de azufre cíclico, en algunas formas de realización, comprende las etapas de hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H; neutralizar el acesulfamo-H en la composición de acesulfamo H para formar una composición de acesulfamo potásico bruta; y formar la composición de acesulfamo potásico a partir de la composición de acesulfamo potásico bruta.

El aducto de trióxido de azufre cíclico puede hidrolizarse por medios convencionales, por ejemplo utilizando agua. Por lo tanto, la etapa de formación puede comprender las etapas de hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H. El acesulfamo-H se denomina ácido edulcorante.

Un esquema de reacción de hidrólisis ejemplar se muestra en la reacción (6), a continuación.



La adición del agua conduce a una separación de fases. La mayor parte del ácido edulcorante, acesulfamo-H (2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona), que se forma por medio de la hidrólisis, está presente en la fase orgánica, por ejemplo al menos el 60% en peso, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%. El resto del ácido edulcorante se encuentra en la fase acuosa y se puede extraer y, opcionalmente, añadir al ácido edulcorante en la fase orgánica. En los casos en que se utiliza diclorometano como medio de reacción, se puede añadir agua o hielo, por ejemplo en un exceso molar con respecto al trióxido de azufre, a la solución de aducto de trióxido de azufre cíclico/trióxido de azufre.

En algunos casos, la etapa de hidrólisis comprende añadir agua al aducto de trióxido de azufre cíclico. En formas de realización preferidas, la relación en peso de agua con respecto a sal de acetoacetamida es superior a 1,3:1, por ejemplo superior a 1,5:1, superior a 1,7:1, superior a 2:1 o superior a 2,2:1. El empleo de estas proporciones puede conducir a una disminución en la formación de ácido acetoacetamida-N-sulfónico y/o la formación de acetoacetamida en la composición de acesulfamo potásico bruta neutralizada, por ejemplo, la composición de

acesulfamo potásico bruta puede comprender ácido acetoacetamida-N-sulfónico en las cantidades expuestas en el presente documento.

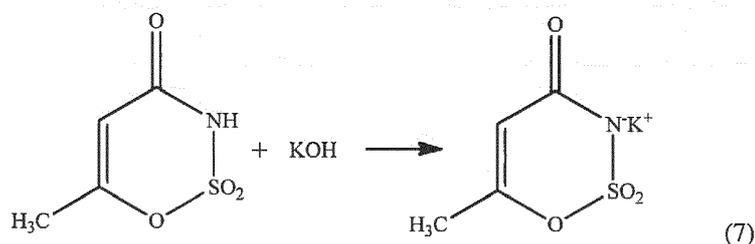
Sorprendentemente se ha descubierto que la temperatura a la que se alimenta el agua inicialmente a la reacción de hidrólisis puede tener efectos beneficiosos sobre la producción de impurezas, por ejemplo la producción de productos orgánicos o la producción de 5-cloro-acesulfamo potásico, así como los parámetros de reacción, por ejemplo, la temperatura. A temperaturas más bajas, por ejemplo inferiores a aproximadamente  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  o inferiores a  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tiende a acumularse hielo en la mezcla de reacción. Al derretirse este hielo, provocó el inicio de una reacción adicional, lo que hizo que la temperatura aumentara rápidamente. Este aumento de temperatura sorprendentemente condujo a un producto que contenía niveles mucho más altos de impurezas. En algunos casos, la hidrolización comprende añadir agua de hidrólisis al aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una mezcla de reacción de hidrólisis y hacer reaccionar la mezcla para dar la composición de acesulfamo-H. En algunas formas de realización, la temperatura de la mezcla de reacción de hidrólisis o la temperatura a la que se alimenta el agua de hidrólisis al reactor se mantiene a una temperatura superior a  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo superior a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-21,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , superior a  $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$  o superior a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En términos de intervalos, la temperatura de la mezcla de reacción de hidrólisis o la temperatura a la que se alimenta el agua de hidrólisis al reactor opcionalmente se mantiene a una temperatura que varía de  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-21,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Después de la adición de agua, el disolvente de reacción, por ejemplo diclorometano, puede eliminarse por destilación, o el acesulfamo-H que permanece en la fase orgánica puede extraerse con un disolvente más adecuado. Los disolventes adecuados son aquellos que son suficientemente estables frente al ácido sulfúrico y que tienen una capacidad de disolución satisfactoria. Otros disolventes adecuados incluyen ésteres de ácido carbónico tales como, por ejemplo, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo y carbonato de etileno, o ésteres de ácidos monocarboxílicos orgánicos tales como, por ejemplo, formiato de isopropilo y formiato de isobutilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y acetato de neopentilo, o son adecuados ésteres de ácidos dicarboxílicos o amidas que son inmiscibles con agua, tales como, por ejemplo, tetrabutilurea. Se prefieren particularmente el acetato de isopropilo y el acetato de isobutilo.

Las fases orgánicas combinadas se secan con, por ejemplo con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporan. El ácido sulfúrico que haya sido arrastrado en la extracción puede eliminarse mediante la adición apropiada de una base acuosa a la fase orgánica. Para este fin se puede añadir una base acuosa diluida a la fase orgánica hasta que el pH alcanzado en la fase acuosa corresponda al de 2,2-dióxido de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona puro a la misma concentración en el mismo sistema bifásico de agente de extracción y agua.

#### Neutralización

La neutralización del acesulfamo-H proporciona una sal no tóxica de acesulfamo-H, por ejemplo acesulfamo potásico. En una forma de realización, la neutralización se lleva a cabo haciendo reaccionar el acesulfamo-H con una base apropiada, por ejemplo hidróxido de potasio, en particular un hidróxido de potasio producido por membrana. Otras bases adecuadas incluyen, por ejemplo  $\text{KOH}$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y alcoholatos de potasio. Un ejemplo de esquema de reacción que utiliza hidróxido de potasio como agente neutralizante se muestra en la reacción (7), a continuación.



En algunos casos, la neutralización se realiza o se mantiene a niveles de pH bajos, lo que puede dar como resultado, ventajosamente, una reducción o una supresión de la formación de impurezas, por ejemplo sales de acetoacetamida. En este contexto, "se realiza" significa que la etapa de neutralización comienza a un nivel de pH bajo, y "se mantiene" significa que se toman medidas para garantizar que el pH se mantenga dentro de un intervalo de pH bajo durante toda la etapa de neutralización. En una forma de realización, la etapa de neutralización se realiza o se mantiene a un pH inferior a 10,0, por ejemplo inferior a 9,5, inferior a 9,0, inferior a 8,5, inferior a 8,0, inferior a 7,5, inferior a 7,0 o inferior a 6,5. En términos de intervalos, la etapa de neutralización se realiza o se mantiene preferentemente a un pH de entre 6,0 y 10,0, por ejemplo entre 6,5 y 9,5, entre 7,0 y 9,0, o entre 7,5 y 8,5.

En algunos casos, el pH en la etapa de neutralización puede mantenerse dentro del intervalo deseado gestionando los componentes de la mezcla de reacción de neutralización, que comprende acesulfamo-H y agente neutralizante (y también disolvente). Por ejemplo, la composición de la mezcla de reacción de neutralización puede incluir del 1% en

peso al 95% en peso de agente neutralizante, por ejemplo del 10% en peso al 85% en peso o del 25% en peso al 75% en peso, y del 1% en peso al 95 % en peso de acesulfamo-H, por ejemplo del 10% en peso al 85% en peso o del 25% en peso al 75% en peso. Estos intervalos de concentración se refieren a la mezcla de agente de neutralización y acesulfamo-H (sin incluir disolvente).

En una forma de realización, el acesulfamo-H puede neutralizarse y extraerse directamente de la fase de extracción orgánica purificada utilizando una base acuosa de potasio. A continuación, el acesulfamo potásico precipita, si es apropiado después de la evaporación de la solución, en forma cristalina, y también puede recristalizarse para la purificación.

En una forma de realización, el proceso no es un proceso por lotes a pequeña escala ni un proceso a escala de laboratorio. Por ejemplo, el proceso de la invención para producir una composición de acesulfamo potásico terminada puede producir al menos 50 gramos de composición de acesulfamo potásico terminada por lote, por ejemplo al menos 100 gramos por lote, al menos 500 gramos por lote, al menos 1 kilogramo por lote o al menos 10 kilogramos por lote. En términos de velocidades, el proceso de la invención puede producir al menos 50 gramos de composición de acesulfamo potásico por hora, por ejemplo al menos 100 gramos por hora, al menos 500 gramos por hora, al menos 1 kilogramo por hora o al menos 10 kilogramos por hora.

La figura 1 muestra un ejemplo de proceso de acesulfamo potásico 100 según el proceso descrito en el presente documento. El proceso 100 comprende el reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102 y el reactor de formación de sal de acetoacetamida 104. Aunque la figura 1 muestra reactores separados para las dos reacciones de formación intermedias, se contemplan en el presente proceso otras configuraciones, por ejemplo un proceso de un reactor. El ácido sulfámico se alimenta al reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102 a través de la línea de alimentación de ácido sulfámico 106. Una o más aminas, preferentemente trietilamina, se alimentan al reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102 a través de la línea de alimentación de amina 108. Además del ácido sulfámico y la(s) amina(s), también se alimenta ácido acético al reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102 (a través de la línea de alimentación 110). La mezcla de reacción resultante en el reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102 es tal como se ha descrito anteriormente. En el reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102, el ácido sulfámico y la amina (en presencia del ácido acético) se hacen reaccionar para producir una composición de sal de ácido amidosulfámico bruta, que abandona el reactor 102 a través de la línea 112. Aunque no se muestra, también puede haber presencia de un disolvente de reacción, por ejemplo diclorometano, en el reactor de formación de sal de ácido amidosulfámico 102.

La composición de sal de ácido amidosulfámico bruta de la línea 112 se dirige al reactor de formación de sal de acetoacetamida 104. Se alimenta diceteno al reactor de formación de sal de acetoacetamida 104 a través de la línea de alimentación 114. En el reactor de formación de sal de acetoacetamida 104, la sal de ácido amidosulfámico y el diceteno se hacen reaccionar para producir una composición de sal de acetoacetamida bruta, que abandona el reactor 104 a través de la línea 118. Aunque no se muestra, también puede haber presencia de diclorometano en el reactor de formación de sal de acetoacetamida 104.

Se alimentan agente de ciclación (dióxido de azufre) y disolvente (diclorometano) al recipiente 119 a través de las líneas de alimentación 121 y 123. El recipiente 119 es preferentemente un recipiente de enfriamiento en el que se forma la composición de agente de ciclación (tal como se expuso anteriormente). La composición de agente de ciclación abandona el recipiente 119 por la línea 125.

La composición de sal de acetoacetamida bruta se dirige al reactor de ciclación 120 a través de la línea 118. La composición de agente de ciclación enfriada también se dirige al reactor de ciclación 120 (a través de la línea 125). La línea 125 está fabricada preferentemente de un material y presenta un tamaño y una forma que permitan facilitar los tiempos de residencia expuestos en el presente documento. En el reactor de ciclación 120 se cicla la sal de acetoacetamida de la composición de sal de acetoacetamida bruta de la línea 118 y sale una corriente de aducto de trióxido de azufre cíclico a través de la línea 124.

El aducto de trióxido de azufre cíclico de la línea 124 se dirige al reactor de hidrólisis 126. Se alimenta agua al reactor de hidrólisis 126 a través de la alimentación de agua 128. En el reactor de hidrólisis 126, el aducto de trióxido de azufre cíclico se hidroliza para producir una composición de acesulfamo-H bruta, que abandona el reactor de hidrólisis 126 a través de la línea 130 y se dirige a la unidad de separación de fases 132. La unidad de separación de fases 132 separa el contenido de la línea 130 en una fase orgánica 134 y una fase acuosa 136. La fase orgánica 134 comprende una cantidad principal de acesulfamo-H de la línea 130 así como disolvente, por ejemplo cloruro de metileno. La fase acuosa 136 sale por la línea 137 y comprende sulfato de trietilamonio, y opcionalmente ácido sulfúrico y cantidades secundarias de acesulfamo-H. Esta fase acuosa puede purificarse adicionalmente para separar y/o recuperar el acesulfamo-H y/o el sulfato de trietilamonio. El acesulfamo-H recuperado puede combinarse con el acesulfamo de la fase orgánica (no mostrado).

La fase orgánica 134 abandona la unidad de separación de fases 132 y se dirige a la columna de extracción 138 (a través de la línea 140). Se alimenta agua a la columna de extracción 138 a través de la alimentación de agua 142. El agua extrae sulfatos residuales del contenido de la línea 140 y de la columna de extracción 138 sale una

composición de acesulfamo-H purificado a través de la línea 144. Los sulfatos extraídos abandonan la columna de extracción 138 a través de la línea 145.

5 La fase orgánica abandona la unidad de separación de fases 132 y se dirige a la columna de extracción 138 (a través de la línea 140). Se alimenta agua a la columna de extracción 138 a través de la alimentación de agua 142. El agua extrae sulfatos residuales del contenido de la línea 140 y de la columna de extracción 138 sale una corriente de acesulfamo-H purificado a través de la línea 144. Los sulfatos extraídos abandonan la columna de extracción 138 a través de la línea 145.

10 La composición de acesulfamo-H purificada de la línea 144 se dirige a la unidad de neutralización 146. También se alimenta hidróxido de potasio a la unidad de neutralización 146 (a través de la línea 148). El hidróxido de potasio neutraliza el acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H purificada para producir un producto que comprende acesulfamo potásico, diclorometano, agua, hidróxido de potasio e impurezas, por ejemplo 5-cloro-acesulfamo potásico, que abandona la unidad de neutralización 146 a través de la línea 150. Este producto puede considerarse una composición de acesulfamo potásico bruta.

15 El producto de la línea 150 se dirige a la unidad de separación de fases 160. La unidad de separación de fases 160 separa el producto de la línea 150 en una fase orgánica 162 y una fase acuosa 164. La fase acuosa 164 comprende una gran cantidad de acesulfamo potásico de la línea 150, así como algunas impurezas. La fase orgánica 162 comprende hidróxido de potasio, diclorometano y agua y puede tratarse adicionalmente para recuperar estos componentes. La fase acuosa 164 (sin ningún tratamiento adicional) puede considerarse una composición de acesulfamo potásico bruta. La fase acuosa 164 puede tratarse opcionalmente para formar una composición de acesulfamo potásico terminada.

20 La fase acuosa 164 se dirige a una unidad de tratamiento 156 a través de la línea 166. En la unidad de tratamiento 156, la fase acuosa 164 se trata para obtener una composición de acesulfamo potásico terminada (producto que puede comercializarse), que se muestra saliendo a través de la corriente 152. Además de la composición de acesulfamo potásico terminada, pueden separarse diclorometano e hidróxido de potasio. Estos componentes abandonan la unidad de tratamiento 156 a través de la línea 154. El contenido de la corriente 154 puede recuperarse y/o reciclarse al proceso.

25 La corriente de producto de acesulfamo potásico bruta comprende acesulfamo potásico, diclorometano, agua e hidróxido de potasio. La corriente de producto de acesulfamo potásico bruta de la línea 150 puede dirigirse a un procesamiento adicional para recuperar acesulfamo potásico purificado, que se muestra saliendo a través de la corriente 152. Además del acesulfamo potásico purificado, pueden separarse diclorometano e hidróxido de potasio de la corriente de producto de acesulfamo potásico bruta, tal como se muestra por medio de la corriente 154. El contenido de la corriente 154 puede recuperarse y/o reciclarse al proceso.

## 40 Ejemplos

### 40 Ejemplo 1

Se alimentaron en continuo trióxido de azufre líquido y diclorometano, se pusieron en contacto (para formar una composición de agente de ciclación) y se enfriaron en un mezclador estático a 1220 kg/h y 8000 kg/h, respectivamente. La temperatura de la composición de agente de ciclación enfriada fue de 11 °C. La mezcla se mantuvo en la mezcla estática durante menos de 5 minutos y a continuación se alimentó a un reactor de ciclación, por lo que el tiempo de contacto fue inferior a 5 minutos. En el reactor de ciclación, la composición de trióxido de azufre/diclorometano se hizo reaccionar con una solución de sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato (sal de acetoacetamida) en diclorometano. El producto ciclado resultante se hidrolizó y se procesó para producir una composición de acesulfamo potásico bruta que comprendía acesulfamo potásico (no clorado). El ensayo del contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico se realizó utilizando el equipo de HPLC y las técnicas expuestas en el presente documento. En particular, el análisis de HPLC se realizó utilizando una unidad de HPLC LC Systems de Shimadzu con un controlador Shimadzu CBM-20 y equipada con una columna CC 250/4.6 Nucleodur 100-3 C18 ec (250 x 4,6 mm) MACHEREY NAGEL. Se utilizó un detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A para la detección (a una longitud de onda de 234 nm). El análisis se realizó a una temperatura de columna de 23 °C. Como solución eluyente se empleó una solución acuosa de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,4 g/l y el 60% de la solución total) y acetonitrilo (grado HPLC) (300 ml/l y el 40% de la solución total). La elución fue isocrática. La velocidad de flujo general del eluyente total fue de aproximadamente 1 ml/min. El registró de datos y los cálculos se realizaron utilizando el programa informático LabSolution de Shimadzu. Con un límite de detección de 1 wppm, no se detectó 5-cloro-acesulfamo potásico.

### Ejemplo comparativo A

65 Se prepararon 528 mmol de trióxido de azufre en diclorometano y se almacenaron durante 20 días a 20 °C. La composición de trióxido de azufre/diclorometano se alimentó a un recipiente con agitación. Se hicieron reaccionar 100 mmol de sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato en diclorometano con la composición de trióxido de

5 azufre/diclorometano mediante alimentación continua en el recipiente con agitación durante 30 minutos. El tiempo de contacto fue de 20 días. Después de una agitación adicional durante dos minutos, la mezcla de reacción se hidrolizó mediante la adición de 50 ml de agua y se procesó tal como se describe en el presente documento. El ensayo del contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico se realizó utilizando el equipo de HPLC y las técnicas expuestas anteriormente. El acesulfamo potásico bruto tenía un contenido de impurezas de 4960 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.

### Ejemplo 2 (no según la presente invención) y ejemplos comparativos B y C

10 Se suspendieron 100 mmol de ácido sulfámico puro al 99,5% en 50 ml de diclorometano en un matraz con reflujo. Con agitación continua, se añadieron 105 mmol de trimetilamina en aproximadamente 3 minutos. Durante este periodo de tiempo, la temperatura aumentó debido a la reacción ácido/base exotérmica hasta aproximadamente 42 °C (el punto de ebullición del diclorometano). Esta mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos adicionales, hasta que no se observó sedimentación sólida en el matraz. A continuación se añadieron 10 mmol de ácido acético a la primera mezcla de reacción y se agitó durante aproximadamente 15 minutos adicionales. En este punto, dentro del periodo de 7 minutos de la adición del ácido acético, se añadieron gota a gota 110 mmol de diceteno para formar una segunda mezcla de reacción. Después de la adición de todo el diceteno a la segunda mezcla de reacción y de aproximadamente 15 minutos de tiempo de reacción, esta segunda mezcla de reacción se enfrió. La segunda mezcla de reacción enfriada resultante contenía aproximadamente el 30% de sal de trietilamonio de acetoacetamida N-sulfonato. Se prepararon lotes adicionales de la segunda mezcla de reacción enfriada por si fuera necesario. La sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato se utilizó tal como se expone a continuación.

25 Se prepararon composiciones de trióxido de azufre/diclorometano (composiciones de agente de ciclación) poniendo en contacto aproximadamente el 15% en peso de trióxido de azufre y aproximadamente el 85% en peso de diclorometano entre sí en un matraz.

30 Para cada uno del ejemplo 2 y los ejemplos comparativos B y C, se dispuso un matraz de reacción (un matraz de fondo redondo de 4 bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y recipientes de alimentación) en un baño de enfriamiento que contenía una mezcla de isopropanol y hielo seco. Se midieron aproximadamente 200 g de la solución de sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato y aproximadamente 577 g de las composiciones de trióxido de azufre/diclorometano. Las composiciones se mantuvieron durante varios periodos de tiempo antes del comienzo de la reacción de ciclación. Los tiempos de contacto para los ejemplos respectivos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Tiempos de contacto

Ejemplo	Tiempo de contacto
Ej. 2	1 hora
Ej. comp. B	4 días
Ej. comp. C	5 días

35 Para cada ejemplo, el matraz se dispuso en un baño de enfriamiento que contenía una mezcla de isopropanol y hielo seco. Aproximadamente el 15% en peso de la composición total de trióxido de azufre/diclorometano (aproximadamente 87 g) se alimentó inicialmente al matraz de reacción con agitación continua mediante un agitador mecánico. Cuando la temperatura del contenido del matraz de reacción alcanzó -35 °C (debido al lote de enfriamiento), el resto de la composición de trióxido de azufre/diclorometano y toda la solución de sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato se alimentaron al matraz de reacción. El periodo de tiempo durante el cual el disolvente entró en contacto con el agente de ciclación antes de la formación del aducto de trióxido de azufre cíclico, por ejemplo antes de que la solución de sal de trietilamonio de acetoacetamida-N-sulfonato se alimentara al matraz de reacción, fue inferior a una hora. La velocidad de alimentación se controló de forma que la temperatura del contenido del matraz de reacción permaneciera entre -25 °C y -35 °C durante la alimentación/reacción de ciclación. Después de alimentar los reactantes, se dejó que la reacción continuara durante aproximadamente un minuto adicional. Después se retiró el baño de enfriamiento.

50 Después de aproximadamente un minuto, la temperatura del contenido del matraz de reacción alcanzó aproximadamente -22 °C. En este momento, se inició la hidrólisis alimentando agua desionizada al matraz de reacción. Se alimentó agua durante 10 minutos. La reacción de hidrólisis fue exotérmica. Se añadió agua lentamente para mantener la temperatura entre -20 °C y -5 °C. Después de la adición de agua, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente.

55 El producto hidrolizado se separó en fases mediante un embudo de separación. Se separó una fase orgánica de ácido edulcorante-diclorometano más pesada (composición de acesulfamo-H), y se descartó la fase acuosa restante.

El acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H se neutralizó con una solución de hidróxido de potasio al 10%. La neutralización se llevó a cabo a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La adición de hidróxido de potasio se completó en 20 minutos.

5 Una vez completada la etapa de neutralización, se realizó una separación de fase adicional utilizando un embudo de separación para producir una fase acuosa que contenía acesulfamo potásico (y algunas impurezas) y una fase orgánica. La fase acuosa se considera una composición de acesulfamo potásico bruta. La fase acuosa se analizó para detectar impurezas, por ejemplo 5-cloro-acesulfamo potásico. El ensayo del contenido de potasio de 5-cloro-acesulfamo se realizó utilizando el equipo de HPLC y las técnicas expuestas anteriormente. La fase restante de diclorometano se descartó.

10 Los resultados del análisis de impurezas de los ejemplos 1 (según la presente invención) y el ejemplo 2 (no según la presente invención) y los ejemplos comparativos A - C se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Contenido de 5-cloro-Ace-K		
	Tiempo de contacto	5-cloro-Ace-K (en bruto), wppm
Ej. 1	< 5 min	Indetectable
Ej. 2	1 hora	32
Ej. comp. A	20 días	4960
Ej. comp. B	4 días	54
Ej. comp. C	5 días	78

15 Tal como se muestra en los ejemplos, el contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico se vio afectado por el tiempo de contacto. Cuando se empleó un tiempo de contacto superior a 1 hora (ejemplos comparativos A - C), había presencia de cantidades significativas de 5-cloro-acesulfamo potásico en la composición de acesulfamo potásico bruta. Es importante destacar que cuando el tiempo de contacto se mantuvo por debajo de 1 hora (ejemplo 2), por ejemplo por debajo de 5 minutos (ejemplo 1), la composición de acesulfamo potásico bruta comprendía cantidades mucho más pequeñas de 5-cloro-acesulfamo potásico.

20 Solo se necesitó un tratamiento adicional secundario y sencillo de la composición de acesulfamo bruta para formar las composiciones de acesulfamo potásico terminadas.

25 Aproximadamente el 50% del agua se evaporó de las composiciones brutas de acesulfamo potásico en rotavapor a presión reducida. La composición de acesulfamo potásico concentrada resultante se considera una composición de acesulfamo potásico intermedia y después se enfrió en un refrigerador a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , lo que condujo a la precipitación de cristales brutos que contenían principalmente acesulfamo potásico.

30 Los cristales brutos se disolvieron a continuación en suficiente agua y esta solución resultante se calentó a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió polvo de carbón activado a la solución. A continuación, la solución (con el carbón activado añadido) se filtró.

35 El filtrado que se produjo en la filtración se enfrió a temperatura ambiente, lo que condujo a la formación de cristales que contenían principalmente acesulfamo potásico. Estos cristales se disolvieron en suficiente agua y se calentaron a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de agua.

40 Se añadió carbón activado a esta solución de cristales y carbón activado. A continuación, esta solución se filtró. Cuando el filtrado se enfrió a temperatura ambiente, se formaron cristales de acesulfamo potásico de color blanco. Estos cristales se consideran una composición de acesulfamo potásico terminada.

45 El ensayo del contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico se realizó utilizando el equipo de HPLC y las técnicas expuestas anteriormente. Los cristales de la composición de acesulfamo potásico terminada contenían la misma cantidad (o cantidades ligeramente inferiores) de 5-cloro-acesulfamo potásico.

50 Las etapas de tratamiento no mostraron una reducción marcada en el contenido de 5-cloro-acesulfamo potásico. Se cree que, debido a que la estructura química del cloro-acesulfamo potásico es similar a la del acesulfamo potásico, la separación del cloro-acesulfamo potásico utilizando procedimientos de purificación estándar tales como cristalización es ineficaz. Este análisis demuestra la importancia de reducir/suprimir la producción de 5-cloro-acesulfamo potásico durante las etapas que conducen a la formación de la composición de acesulfamo bruta tal como se describe en el presente documento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso de producción de una composición de acesulfamo potásico terminada, proceso que comprende las etapas siguientes:
- (a) poner en contacto un disolvente y un agente de ciclación para formar una composición de agente de ciclación;
- (b) hacer reaccionar una sal de acetoacetamida con el agente de ciclación en la composición de agente de ciclación para formar un aducto de trióxido de azufre cíclico; y
- 10 (c) formar a partir del aducto de trióxido de azufre cíclico la composición de acesulfamo potásico terminada que comprende acesulfamo potásico no clorado y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico;
- 15 en el que el tiempo de contacto desde el comienzo de la etapa (a) hasta el comienzo de la etapa (b) es inferior a 15 minutos.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la formación comprende:
- 20 hidrolizar el aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una composición de acesulfamo-H que comprende acesulfamo-H;
- neutralizar el acesulfamo-H de la composición de acesulfamo-H para formar una composición de acesulfamo potásico bruta que comprende acesulfamo potásico no clorado y menos de 35 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico; y
- 25 formar la composición de acesulfamo potásico terminada a partir de la composición de acesulfamo potásico bruta.
3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el tiempo de contacto es inferior a 15 minutos y la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.
- 30 4. El proceso de la reivindicación 2, en el que el tiempo de contacto es inferior a 5 minutos y la composición de acesulfamo potásico bruta comprende de 0,001 wppm a 5 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico y la composición de acesulfamo potásico terminada comprende de 0,001 wppm a 2,7 wppm de 5-cloro-acesulfamo potásico.
- 35 5. El proceso de la reivindicación 2, en el que la hidrolización comprende añadir agua al aducto de trióxido de azufre cíclico para formar una mezcla de reacción de hidrólisis, y en el que la temperatura de la mezcla de reacción de hidrólisis se mantiene a una temperatura que varía de -35 °C a 0 °C.
- 40 6. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende:
- hacer reaccionar ácido sulfámico y una amina para formar una sal de ácido amidosulfámico; y
- hacer reaccionar la sal de ácido amidosulfámico y agente acetoacetilante para formar la sal de acetoacetamida.
- 45 7. El proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo durante un tiempo de reacción de ciclación, desde el comienzo de la alimentación de reactante hasta el final de la alimentación de reactante, inferior a 35 minutos.
- 50 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que la relación en peso de disolvente con respecto a agente de ciclación en la composición de agente de ciclación es de al menos 1:1.
9. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende enfriar la composición de agente de ciclación a una temperatura inferior a 15 °C.
- 55 10. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación comprende trióxido de azufre y el disolvente comprende diclorometano.

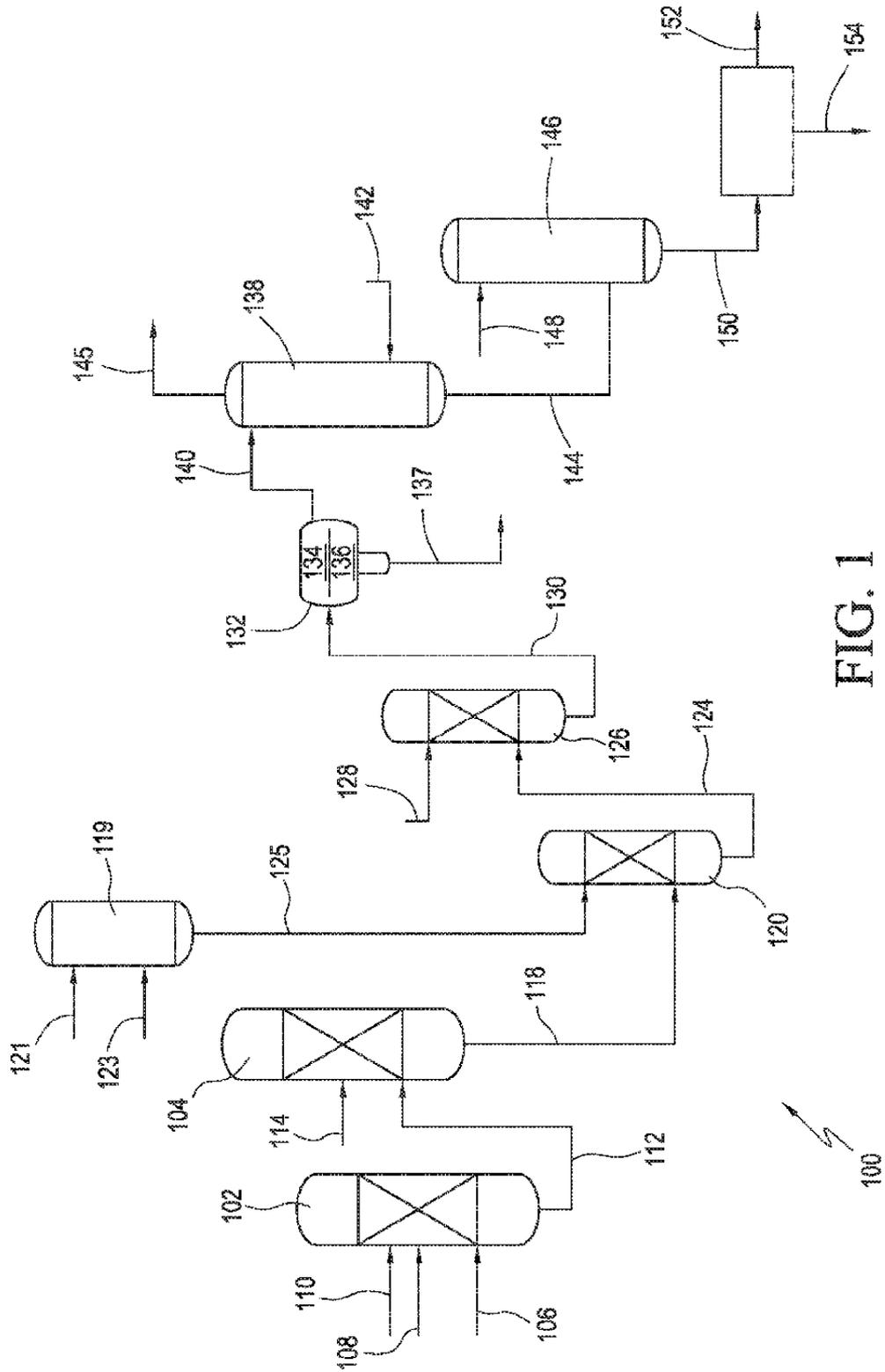


FIG. 1