



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 362 054**

51) Int. Cl.:

A61Q 13/00 (2006.01)

A61L 9/015 (2006.01)

C07C 43/13 (2006.01)

C07C 43/178 (2006.01)

C07C 59/13 (2006.01)

C07C 59/62 (2006.01)

C07C 69/675 (2006.01)

C07C 69/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **08783474 .3**

96) Fecha de presentación : **05.09.2008**

97) Número de publicación de la solicitud: **2200701**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54

Título: **Derivados de dimetilciclohexilo como neutralizadores del mal olor.**

30

Prioridad: **07.09.2007 US 970676 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2011

73

Titular/es: **Givaudan S.A.**
chemin de La Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

72

Inventor/es: **Flachsmann, Felix;**
Gautschi, Markus;
Sgaramella, Richard, P. y
McGee, Thomas

74

Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 362 054 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

Derivados de dimetilciclohexilo como neutralizadores del mal olor.

5 La presente invención se refiere a compuestos que neutralizan el mal olor y a composiciones que los contienen.

Los malos olores son olores desagradables que se encuentran en todas partes. Tienen origen corporal o ambiental. Por ejemplo, los malos olores producidos por el sudor, la orina y las heces tienen origen corporal, mientras que los malos olores producidos en la cocina y al cocinar o el mal olor del humo de tabaco frío tienen origen ambiental. Mientras que los malos olores corporales se adhieren fácilmente a tejidos, cabello y piel, los malos olores ambientales también son propensos a adherirse a estos sustratos. El término "mal olor" se utiliza para referirse a emisiones olorosas u olores que se consideran, en general, no deseados o de naturaleza desagradable.

15 Las aminas, tioles, sulfuros, ácidos alifáticos y olefínicos de cadena corta, por ejemplo, ácidos grasos, son típicos de los productos químicos encontrados en los malos olores producidos por el sudor, domésticos y ambientales y que contribuyen a éstos. Éstos tipos de malos olores incluyen generalmente indol, escatol y metanotiol, que se encuentran en olores de cuartos de baño y animales; piperidina y morfolina, que se encuentran en la orina; piridina y trietil amina, que se encuentran en olores de cocina y de basura; y ácidos grasos de cadena corta, tales como ácido 3-metil-3-hidroxihexanoico, ácido 3-metilhexanoico o ácido 3-metil-2-hexanoico, que se encuentran en malos olores axilares. Los compuestos que se han encontrado en las axilas se describen, por ejemplo, en Xiao-Nong Zeng y otros, Journal of Chemical Ecology (Revista de ecología química), Vol. 17, Nº 7, 1991, páginas 1469-1492.

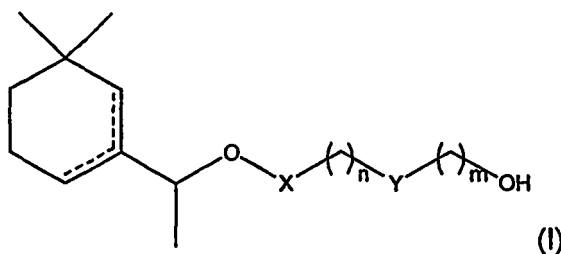
25 La vía más común utilizada para reducir malos olores es el enmascaramiento de los mismos utilizando productos químicos aromáticos que poseen un olor agradable fuerte. Esta estrategia es un tanto limitada, ya que a menudo sucede que la composición pierde su eficacia de control del mal olor con el transcurso del tiempo. Además, los productos químicos aromáticos no son muy eficaces contra malos olores asociados con compuestos de nitrógeno y/o azufre. Estos malos olores son particularmente difíciles de enmascarar, ya que tienen un umbral de percepción muy bajo. Otro problema con los productos químicos aromáticos convencionales en forma de líquidos o sólidos es que dichos compuestos tienden a evaporarse durante un periodo de tiempo prolongado, lo que puede resultar en el retorno del mal olor.

Las patentes US 4.187.251, US 4.622.221 y EP 1167 507 dan a conocer compuestos para contrarrestar malos olores.

35 Otras estrategias para reducir malos olores son la eliminación por absorción del mal olor utilizando una estructura porosa o con forma de jaula, a menudo en combinación con productos químicos aromáticos, y evitan la formación de malos olores mediante vías tales como agentes antimicrobianos e inhibidores enzimáticos. Aunque estas estrategias han obtenido mejoras en el control de malos olores, existe todavía la necesidad de otros compuestos que sean incluso más eficaces contra los malos olores.

40 Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado ahora una nueva clase de compuestos que son capaces de neutralizar malos olores y que, en particular, son muy eficaces contra malos olores basados en nitrógeno y azufre.

45 En consecuencia, la presente invención se refiere en un primer aspecto a la utilización como neutralizador de malos olores de un compuesto de fórmula (I)



50 en la que la línea discontinua no es un enlace o la línea discontinua junto con el enlace carbono-carbono representa un enlace doble;

X e Y representan independientemente carbonilo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHMe}-$, o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; y

55 n y m son independientemente 0 ó 1, por ejemplo, $n = m = 0$;

con la condición de que si X es carbonilo, n o m, o ambos, sean 0.

Otros ejemplos son los compuestos de fórmula (I) en la que la línea discontinua no es un enlace y $n = m = 0$.

5 Otros ejemplos son los compuestos de fórmula (I) en la que $n = m = 0$, X es carbonilo e Y es $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CHMe}-$.

Otros ejemplos son los compuestos de fórmula (I) en la que $n = m = 0$, Y es carbonilo y X es $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CHMe}-$.

10 Son particularmente preferentes los compuestos de fórmula (I) para su utilización como neutralizadores de malos olores seleccionados del grupo que comprende

2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-2-metilpropan-1-ol,

15 2-hidroxipropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo*,

ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)acético,

2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)etanol*,

20 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-3-metilbutan-1-ol,

ácido 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-3-metilbutanoico,

ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propanoico,

25 ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)acético,

ácido 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)acético,

30 ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propanoico,

ácido 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propanoico,

2-hidroxiacetato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo,

35 2-hidroxiacetato de 1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etilo,

2-hidroxiacetato de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etilo,

40 2-hidroxipropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etilo,

2-hidroxipropanoato de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etilo,

2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)etanol,

45 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)etanol,

2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propan-1-ol,

50 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-il)etoxi)propan-1-ol,

2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-1-ol,

1-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propan-2-ol,

55 1-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-2-ol,

1-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-2-ol,

60 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)butan-2-ol,

3-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)butan-2-ol y

3-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)butan-2-ol y sus mezclas.

65 Son incluso más preferentes los compuestos de fórmula (I) señalados con * en la lista anterior, que poseen poco olor

u olores neutros, de tal modo que también pueden utilizarse en productos de consumo que contienen fragancia sin desvirtuar la fragancia.

La expresión "neutralizador de malos olores", tal como se utiliza en el presente documento, significa la interacción de un compuesto de fórmula (I) que puede interactuar con compuestos que producen mal olor de tal modo que el efecto sobre el sentido del olfato de seres humanos sea el alivio de la sensación desagradable de mal olor. No obstante, no se pretende que esta expresión esté limitada por ningún mecanismo particular mediante el que se pueda obtener dicho resultado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden añadirse a una amplia variedad de productos de consumo, tales como productos domésticos, productos de cuidado personal y cosméticos, tanto con fragancia como exentos de perfume.

Los productos domésticos que pueden comprender un compuesto tal como se ha definido anteriormente en el presente documento incluyen ambientadores en forma de aerosoles, pulverizadores, líquidos, sólidos, geles y polvos, que pueden utilizarse, por ejemplo, en coches, apartamentos, recipientes de alimentos, como desodorantes de cubos de basura y ambientadores de refrigeradores, o en sistemas de aire cerrado a gran escala, tales como auditorios, pasos subterráneos y sistemas de transporte; productos de limpieza tales como desinfectantes, agentes limpiadores de superficies duras, agentes de limpieza de tazas de inodoros; productos de control de vertidos, tales como tratamiento de aguas residuales, tratamientos de basuras; suavizantes, desodorantes para telas y estropajos.

Los productos de cuidado personal y cosméticos, que pueden comprender un compuesto tal como se ha definido anteriormente en el presente documento incluyen productos orales, tales como pasta dentífrica, colutorios, láminas y caramelos para refrescar el aliento, accesorios de baño tales como papel, toallas, papel higiénico; productos de higiene personal tales como compresas sanitarias, salvaslips, compresas para incontinencia, toallitas desechables, pañales desechables y desodorantes de cubos para pañales; antitranspirantes y desodorantes axilares, desodorantes corporales en forma de polvos, aerosoles, líquidos o sólidos, o productos de cuidado del cabello tales como rociadores para el cabello, acondicionadores, enjuagues, tintes y colorantes, productos para permanentes, depilatorios, alisadores, aplicaciones para acicalado del cabello tales como pomadas, cremas, lociones, etc, productos para cuidado del cabello con productos medicinales o champús, o productos para el cuidado de los pies tales como polvos, líquidos o colonias para los pies, productos para después del afeitado y lociones corporales, o jabones y detergentes sintéticos tales como barras, líquidos, espumas o polvos.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en productos para el control del olor en agricultura, tales como productos para desechos de corrales de cerdos o gallinas, y productos para el cuidado de mascotas tales como camas de animales domésticos. Los compuestos también pueden utilizarse en productos tales como pinturas y gasolina.

Generalmente, los productos de consumo comprenden de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 90% en peso, por ejemplo aproximadamente el 0,01, 0,1, 1, 10 ó 20% en peso, de, como mínimo, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, sobre la base del producto final. La cantidad eficaz depende del tipo de producto al que se añade uno de los compuestos de fórmula (I) o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, si se utiliza en un ambientador que consta esencialmente del 100% de componentes volátiles, el producto puede comprender aproximadamente el 10% en peso de uno de los compuestos de fórmula (I) o de una mezcla de los mismos, sobre la base del producto final. Si se utiliza en productos detergentes, el producto final puede comprender aproximadamente el 0,05% en peso, o si se utiliza en productos refrescantes de tejidos, es decir, productos que devuelven el frescor a tejidos y ropas, el producto puede comprender aproximadamente del 0,1 al 0,5% en peso de uno de los compuestos de fórmula (I) o de una mezcla de los mismos.

En consecuencia, la presente invención se refiere en otro aspecto a un producto de consumo que comprende una cantidad eficaz de neutralización del mal olor de uno de los compuestos de fórmula (I) o de una mezcla de los mismos, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para potenciar las propiedades neutralizantes del mal olor de productos de consumo, que comprende la etapa de añadir al producto de consumo, por ejemplo, un producto de cuidado personal, producto doméstico o producto cosmético, uno de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), cuando se utilizan en productos de consumo con fragancias, se combinan preferentemente con fragancias que se sabe que son eficaces como desodorantes, tales como aldehído C10, heliotropina (3,4-metilendioxi-benzaldehído), cinamato de bencilo, toilil aldehído, aldehído cinámico, aldehído alfa-amil-cinámico, aldehído alfa-hexil-cinámico, vanilina, benzaldehído, aldehído cumínico (4-isopropilbenzalaldehído), heliotropina, toilil aldehído, acetato de anisilo, salicilato de bencilo, dihidro eugenol, geraniol, metil eugenol, para cresil metil éter, acetato de estiralilo, aldehído anísico, o-alil-vanilina, etil-aubepina (4-etoxibenzenaldehído), etil-vanilina, carvacrol, 5-metil-2-(2-metilpropil)-1,3-dioxano, 1,4 dimetilciclohexil-carboxilato de metilo, iso-Eugenol, Elintaal (etil linalil acetal de acetaldehído), Dispirona (7,9-dimetilspiro[5,5]undecanona-3), 4-terc-amil ciclohexano, aldehído p-t-butil-alfa-metil hidrocinnámico, 2-n-heptil ciclopentanona, alfa cetona (3-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-2-

enil) but-3-en-2-ona), beta-metil naftil cetona, ciclohexadecanolida, brassilato de etileno, ciclopentadecanolida, ciclopentadecanona, 1,3-diacetato de nonanodiol, nonanolida-1,4 (5-pentildihidrofuran-2(3H)-ona), acetato de isononilo, acetato de nopol (acetato de 2-(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etilo), Dimircetol (mezcla de 2,6-dimetiloct-7-enol-2 y formato), alcohol feniletílico, tetrahidro muguol (mezcla de 3,7-dimetiloctanol-3 y 2,6-dimetiloctanol-2), acetato de 4-terc-butilciclohexilo, salicilato de iso-amilo, aceite de hoja de clavo, resinoides de benzoína de Siam, aceite de bergamota, aceite de geranio, aceite de pachuli, aceite de petitgrain y aceite de tomillo, o mezclas de los mismos.

No obstante, los compuestos de fórmula (I) también pueden estar compuestos de cualquier otra materia prima con fragancia seleccionado de entre la amplia gama de moléculas naturales y sintéticas, tales como extractos, aceites esenciales, absolutos, resinoides, resinas, concretos, etc., pero también materiales sintéticos tales como hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ácidos, ésteres, acetales, cetales, nitrilos, etc., incluidos compuestos saturados e insaturados, compuestos alifáticos, carbocíclicos y heterocíclicos. Estos compuestos son conocidos por los expertos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals* (Productos químicos de perfumes y sabores) (Montclair, NJ, Estados Unidos, 1969), en S. Arctander, *Perfume and Flavor Materials of Natural Origin* (Materiales de perfumes y sabores de origen natural) (Elizabeth, NJ, Estados Unidos, 1960) y en *Flavor and Fragrance Materials* (Materiales de sabores y fragancias) 1991, Allured Publishing Co. Wheaton, Ill, Estados Unidos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden utilizarse en combinación con otros agentes que contrarrestan el mal olor tales como otros neutralizadores del mal olor, absorbentes del mal olor y/o ingredientes preventivos.

Por "ingredientes preventivos" se entiende un agente antimicrobiano o inhibidor enzimático que evita la formación del mal olor. Ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de fórmula (I) son compuestos bacteriostáticos de amonio cuaternario, tales como 2-amino-2-metil-1-propanol, bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, haluros de plata, octoxiglicerina y diversas sales de cinc, tales como citrato de cinc, óxido de cinc, riconoleato de cinc, piretiones de cinc y octopirox; parabenos, tales como metil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, etil parabeno, isopropil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno y sus sales; alcoholes, tales como alcohol bencílico, alcohol feniletílico; ácido bórico; compuestos fenólicos, tales como fenol, 2-metil fenol, 4-etil fenol; aceites esenciales tales como romero, tomillo, lavanda, eugenol, geranio, arbusto del té, clavo, hierba limón, menta, o sus componentes activos tales como anetol, timol, eucaliptol, farnesol, mentol, limoneno, salicilato de metilo, ácido salicílico, terpineol, nerolidol, geraniol y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de inhibidores enzimáticos son glutaraldehído, p-hidroxibenzaldehído, dicarboxilaldehído ftálico y benzaldehído; sales que contienen iones seleccionados del grupo que consta de plata, cinc y cobre; complejos que contienen iones seleccionados del grupo que consta de plata, cinc y cobre; bromo nitro compuestos orgánicos, tales como 2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol; compuestos de fosfoamida, tales como fosfordiamidato de fenilo; y quinonas, dietil- y dimetil-ciclohex-2-en-1-ona, citronelol, 2-metil-3-(4-(1-metiletil)fenil)propanal, (2-(metiloxi)-4-propil-1-bencenol), difenilmetano, tetrahidrolinalol, 4-(4-metil-3-pentenil)ciclohex-3-eno-1-carbaldehído, 3-(4-metil-3-pentenil)ciclohex-3-eno-1-carbaldehído, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanal, alfa-ionona, beta-ionona, etanoato de triciclo[5.2.1.0,2,6]dec-4-en-8-ilo, 4-(4-hidroxi-4-metilpentil)ciclohex-3-enocarbaldehído, 3-(4-hidroxi-4-metilpentil)-ciclohex-3-enocarbaldehído, metil iso-eugenol, etanoato de 2-(1,1-dimetiletil)ciclohexilo, etanoato de 4-(1,1-dimetiletil)ciclohexilo y 4-metil-2-(2-metilprop-1-enil)tetrahidropirano.

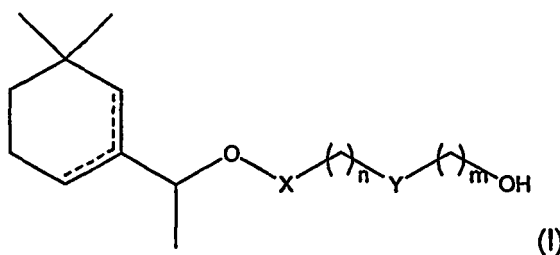
Los neutralizadores del mal olor que pueden combinarse con el compuesto de fórmula (I) incluyen alcoholes terciarios cicloalquílicos tales como ciclohexil metanol, 1-ciclohexil-1-etanol, 1-ciclohexil propanol, ésteres de ácidos monocarboxílicos alfa beta insaturados tales como éster geranílico del ácido tíglico, éster geranílico del ácido senecioico, crotonato de metilo y crotonato de octilo y mezclas de los mismos, ésteres de ácido fumárico tales como ésteres dialquilénicos de ácido fumárico, tales como fumarato de digeranilo, fumarato de dihexilo, fumarato de dibencilo y mezclas de los mismos, derivados de ácidos acético y propiónico tales como fenoxiacetato de 2-hidroxietilo, p-terc-butilfenoxiacetato de 2-hidroxietilo, 3-fenoxipropionato de 2'-hidroxietilo y 4-ciclohexil-4-metil-2-pentanona y mezclas de los mismos.

Por "absorbente del mal olor" se entiende un material absorbente del olor que puede eliminar un amplio espectro de moléculas odoríferas por adsorción o captación física. Los ejemplos incluyen carbón, zeolitas, mazorca de maíz molida y ciclodextrinas.

También se utilizan a menudo disolventes con fragancias y pueden seleccionarse de entre muchas clases de compuestos volátiles con poco olor que son conocidos en la técnica, por ejemplo, éteres, tales como dimetil éter, dietil éter y mezclas de los mismos; alcoholes y dioles de cadena lineal o ramificada, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, butoxipropanol, butilenglicol e isopentildioli (3-metilbutano-1,2-diol) y mezclas de los mismos; silicones volátiles, tales como ciclometiconas, por ejemplo octametil ciclo tetrasiloxano y decametil ciclo pentano siloxano y mezclas de los mismos; dipropilenglicol, citrato de trietilo, etanol, isopropanol, dietilenglicol monoetil éter, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, disolventes de hidrocarburo, tales como Isopar®, disponible de ExxonMobile Chemicals, otros disolventes conocidos que se han utilizado previamente para suministrar compuestos activos volátiles desde sustratos.

Mientras que compuestos tales como el 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-2-methylpropan-1-ol, es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que X es $-\text{C}(\text{Me})_2-$, Y es $-\text{CH}_2-$ y $n = m = 0$, y el 1-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-2-metilpropan-2-ol, es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que $n = m = 0$, X es $-\text{CH}_2-$ e Y es $-\text{C}(\text{Me})_2-$, se describen en la patente US 5.166.412 como intermedios para la producción de compuestos con fragancia, otros no se han descrito nunca en la bibliografía.

En consecuencia, la presente invención se refiere en otro aspecto a compuestos de fórmula (I)



en la que la línea discontinua no es un enlace o la línea discontinua junto con el enlace carbono-carbono representa un doble enlace; X es carbonilo o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; e Y es carbonilo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHMe}-$, o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; o X e Y son $-\text{CH}_2-$; n y m son independientemente 0 ó 1, por ejemplo $n = m = 0$; con la condición de que

- si n y m es 0 y X es $-\text{C}(\text{Me})_2-$, entonces Y no sea $-\text{CH}_2-$;

- si X es carbonilo, entonces n o m, o ambos, sean 0; y

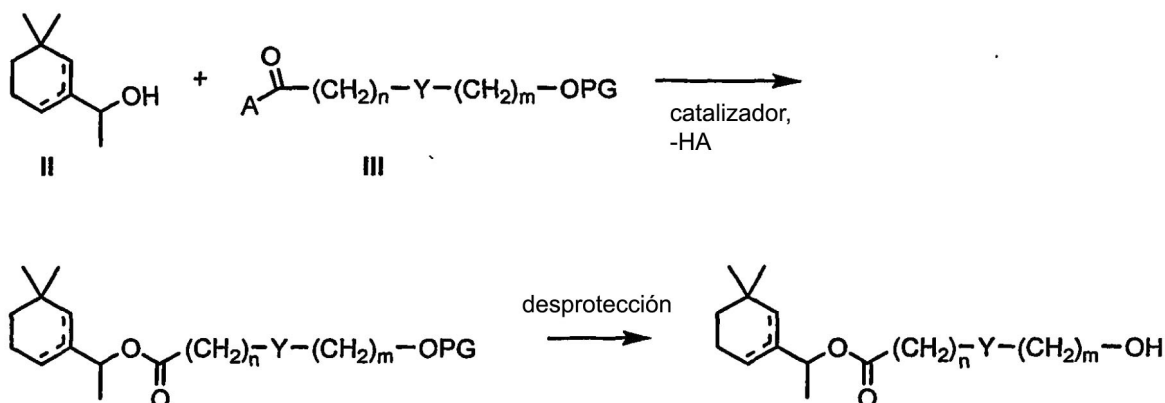
- el compuesto de fórmula (I) no sea hidroxiacetato de (1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden, como mínimo, un centro quiral y como tales pueden estar presentes en forma de mezcla de enantiómeros y diastereómeros, o pueden resolverse como formas enantiómeras y diastereómeras puras. No obstante, la resolución de estereoisómeros añade complejidad a la fabricación y la purificación de estos compuestos y, así, es preferente utilizar un compuesto de fórmula (I) en forma de mezcla de sus estereoisómeros simplemente por motivos económicos. No obstante, si se desea preparar estereoisómeros puros, puede lograrse de acuerdo con la metodología conocida en la técnica. En consecuencia, la presente invención se refiere en otro aspecto a un compuesto de fórmula (I) en forma de cualquiera de sus isómeros o a una mezcla de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar ciclademol (1-(3,3-dimetilciclohexil)etanol) y sus análogos insaturados respectivamente con $\text{A-X}-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ (siendo A un grupo saliente, tal como un hidroxilo, cloruro, bromuro o fluoruro, un grupo alcaniloxi o un grupo arilsulfonilo) mediante una reacción de formación de un enlace carbono-oxígeno tal como la síntesis de éter de Williamson o una esterificación. Por lo tanto, el grupo hidroxilo de $\text{A-X}-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ destacado en negrita puede necesitar ser protegido por un grupo protector (PG), por ejemplo un silil éter, un bencil éter o un tetrahidropiranyl éter. Los procedimientos para introducir y eliminar dichos grupos protectores son conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se describen, por ejemplo, en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), John Wiley & Sons, Nueva York, Estados Unidos, 1999. Los modos de preparación de diversos grupos de compuestos de la presente invención se describen con más detalle más adelante.

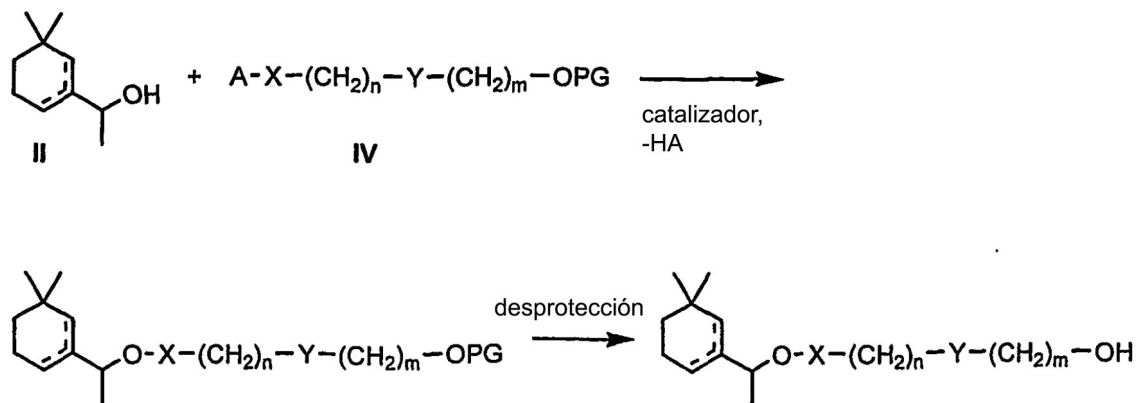
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es carbonilo pueden prepararse por medio de una reacción de esterificación con un derivado de ácido carboxílico III tal como se representa en el esquema 1. Para compuestos de fórmula III en la que A = $-\text{OH}$, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como ácido p-tolueno sulfónico o ácido sulfúrico con eliminación de agua, típicamente en un aparato de DeanStark. Para compuestos de fórmula III en la que A es cloruro, bromuro o fluoruro, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, típicamente una trialkilamina o una piridina. Los disolventes habituales, temperaturas, tiempos y condiciones de procesamiento son conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Esquema 1:



5 Para compuestos de fórmula (I) en la que X es un grupo $-CH_2-$ o un grupo $-CHMe-$, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una reacción de esterificación (síntesis de Williamson) con un reactivo IV tal como se representa en el esquema 2. Esta reacción se realiza típicamente con un haluro como grupo saliente, en particular, un reactivo IV en el que A se selecciona de entre cloruro, bromuro y yoduro, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetil formamida o dimetil sulfóxido y en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio.

Esquema 2:



10 Para los compuestos de fórmula (I) en la que X es un grupo $-C(Me)_2-$, la síntesis del éter anterior tal como se representa en el esquema 2 puede ser ineficaz, y dichos productos pueden sintetizarse mediante apertura catalítica de un oxaciclo correspondiente, tal como un oxirano sustituido o un oxaciclobutano.

La presente invención se describe ahora adicionalmente con referencia a los **ejemplos** siguientes.

15 **Ejemplo 1:** 2-hidroxiopropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo

20 Se disuelve 1-(3,3-dimetilciclohexil)etanol (50,0 g, 0,32 mol), ácido láctico (37,3 g, 0,352 mol, 1,1 equiv.) y ácido p-tolueno sulfónico (3,04 g, 16 mmol, 5 % molar) en tolueno (320 ml) y la solución se somete a reflujo en un matraz equipado con un aparato de Dean-Stark durante 1,5 h. Durante este periodo se recogen 11 ml de H_2O . Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y, a continuación, se seca sobre $MgSO_4$. El líquido amarillo pálido bruto obtenido después de eliminar el disolvente se purifica por destilación ($91^\circ C$, 0,07 mbar) proporcionando 40,8 g (56%) de un aceite incoloro como mezcla de 4 diastereómeros.

25 RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 175,5 (s), 175,4 (s), 76,6 (d), 76,5 (d), 66,9 (d), 66,6 (d), 41,2 (t), 39,0 (t), 39,0 (t), 38,4 (d), 38,3 (d), 33,5 (c), 33,5 (c), 30,5 (s), 30,5 (s), 28,4 (t), 28,3 (t), 24,6 (c), 21,9 (t), 21,9 (t), 20,6 (c), 20,5 (c), 17,1 (c), 17,0 (c).

Ejemplo 2: ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)acético

A una suspensión agitada de NaH (6,8 g de una suspensión al 55% en aceite mineral, 0,153 mol) en tolueno (50 ml) se añade gota a gota a temperatura ambiente 1-(3,3-dimetilciclohexil)etanol (20,0 g, 0,128 mol) durante 10 minutos. Después de calentar a reflujo durante 20 h, la suspensión se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota ácido cloroacético (6,0 g, 0,064 mol, 0,5 equiv.) en tolueno (40 ml) durante 20 min. La mezcla resultante se calienta de nuevo a reflujo durante 48 h y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza con solución acuosa de HCl 2 N. La capa acuosa se extrae con MTBE y las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y se secan sobre MgSO₄. El líquido amarillo pálido bruto obtenido después de eliminar el disolvente se purifica por destilación sobre una columna Vigreux (110°C, 0,09 mbar), proporcionando 10,6 g (77%) de un aceite viscoso incoloro, que consta de 2 diastereómeros con una relación 5:2.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, isómero principal): 175,4 (s), 81,6 (d), 65,5 (t), 41,8 (t), 39,2 (t), 38,6 (d), 33,6 (c), 30,6 (s), 28,0 (t), 24,6 (c), 22,0 (t), 16,0 (c).

Ejemplo 3: 2-(1-(3,3-dimetil)ciclohexil)etoxi)etanol

Una suspensión de NaBH₄ (6,10 g, 162,2 mmol, 3,3 equivalentes en dimetoxietano (100 ml)) se enfría a 0°C y se trata gota a gota con tetracloruro de titanio (5,9 ml, 54,1 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 10 min, se añade gota a gota durante 20 minutos la solución de ácido 2-(1-(3,3-dimetil)ciclohexil)etoxi)acético (10,53 g, 49,1 mmol, 1 equiv.) en dimetoxietano (50 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la hidrólisis con agua/hielo y la extracción con MTBE, las capas orgánicas se combinan y se lavan con H₂O, a continuación se secan sobre MgSO₄. El aceite bruto obtenido después de eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ y el producto purificado se destila en lotes (88°C / 0,08 mbar), proporcionando 7,0 g (71%) del producto en forma de un líquido incoloro, que consta en un 84% de una mezcla de dos diastereómeros con una relación 3:1 y en un 16% de un isómero constitucional inseparable.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 80,5 (d), 80,4 (d), 69,8 (t), 69,7 (t), 62,1 (t), 41,9 (t), 41,5 (t), 39,3 (t), 39,3 (t), 39,0 (t), 38,9 (d), 33,6 (c), 31,7 (c), 30,6 (c), 29,7 (t), 28,8 (t), 28,2 (t), 24,7 (d), 24,6 (t), 22,1 (t), 22,1 (c), 16,5 (c), 16,4 (c).

Ejemplo 4: Eficacia en la reducción de mal olor frente a hexil amina y disulfuro mercaptano de alilo.

Las aminas contribuyen de forma importante a muchos malos olores domésticos. Los sulfuros están presentes en olores asociados con el mal aliento. Con el fin de evaluar la eficacia de reducción del mal olor de los compuestos de la presente invención, se evaluó su capacidad para reducir el mal olor de hexil amina y disulfuro de alilo mediante los procedimientos siguientes.

Dentro de un recipiente de recolección de vidrio de un litro con espacio de cabeza se había dispuesto un envase de vidrio de 25 ml con tapón que contenía 0,5 g de un compuesto de ensayo. Se inyectaron al espacio de cabeza del recipiente 10 µl de hexil amina o disulfuro mercaptano de alilo como mal olor representativo. Se dejó durante 15 minutos a 25°C para que alcanzara el equilibrio. Se recogió un ml/minuto del espacio de cabeza durante un minuto utilizando una trampa de espacio de cabeza TenaxTM. La trampa TenaxTM se retiró y se desorbió térmicamente en un cromatógrafo de gases Agilent 6890 con espectrómetro de masas para analizar la cantidad de hexil amina y disulfuro mercaptano de alilo, respectivamente, en el espacio de cabeza para determinar la concentración inicial de mal olor de hexil amina / disulfuro mercaptano de alilo. El tapón de vidrio se retiró del envase y el compuesto de ensayo y el mal olor se dejaron en contacto durante 60 minutos a 25°C. Se recogió un ml/minuto del espacio de cabeza durante un minuto utilizando una trampa TenaxTM y la cantidad de mal olor remanente se determinó como anteriormente. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1: Reducción del mal olor

Compuesto	% de reducción de hexil amina	% de reducción de disulfuro de alilo
A	80,3	81,5
B	91,4	74,6
C	71,2	70,2

en la que

Compuesto A = 2-hidroxiopropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo

Compuesto B = ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)acético

Compuesto C = 2-(1-(3,3-dimetil)ciclohexil)etoxi)etanol

en la que

$$\% \text{ de reducción} = \frac{100 (\text{espacio de cabeza de mal olor (ng/l)} - \text{espacio de cabeza de mezcla (ng/l)})}{\text{espacio de cabeza de mal olor (ng/l)}}$$

Tal como puede observarse en los resultados de la Tabla 1, los compuestos de fórmula (I) muestran una buena reducción del mal olor tanto de hexil amina como de disulfuro de alilo.

5

Ejemplo 5: Evaluación de la eficacia de reducción del mal olor de malos olores de cocina

La evaluación del potencial de reducción del mal olor de los compuestos de la presente invención sobre malos olores de aceite de ajo y aceite de cebolla naturales utilizando la metodología descrita en el **Ejemplo 4** se muestra en la Tabla 2. Como patrón para determinar la reducción del olor del aceite de cebolla se midió la cantidad de sulfuro de dialilo y disulfuro de dialilo y de disulfuro de propil metilo y disulfuro de dipropilo para determinar la reducción del olor de aceite de ajo.

10

Tabla 2: Eficacia de reducción del mal olor frente a aceite de ajo y aceite de cebolla

Compuesto	% de reducción de aceite de cebolla	% de reducción de aceite de ajo
A	87,2	87,7
B	66,3	73,2
C	78,4	67,4

15

Los compuestos de la presente invención muestran propiedades satisfactorias de reducción del mal olor y son adecuados para productos de consumo que se utilizan para mitigar los olores de cocina.

Ejemplo 6: Comparación con un neutralizador del mal olor disponible comercialmente

20

Se preparó una solución de etanol al 0,1% de mal olor axilar sintético y se dispuso una parte alícuota de 100 µl sobre almohadillas de algodón. Se prepararon soluciones al 1% de los compuestos de ensayo y se dosificaron 100 µl sobre las almohadillas tratadas con mal olor axilar. Se dejó sin tratar una almohadilla como control. Cada almohadilla se dejó secar durante 15 minutos. Las almohadillas de algodón de ensayo se distribuyeron al azar y se utilizó un jurado de 20 miembros. Se pidió a cada miembro del jurado que examinara una caja que representaba la fuerza del mal olor axilar utilizando una escala de magnitud calificada (LMS) (Barry G. Green, Pamela Dalton, Beverly Cowart, Greg Shaffer, Krystyna Rankin y Jennifer Higgins. Evaluating the Labeled Magnitude Scale for Measuring Sensations of Taste and Smell (Evaluación de la escala de magnitud calificada para la medición de sensaciones de sabor y olor). Chemical Senses (Sensaciones químicas), Vol. 21, páginas 323-334, 1996).

25

30

El % de reducción del mal olor se calculó mediante:

$$\% \text{ de reducción} = \frac{100 (\text{LMS promedio (control)} - \text{LMS promedio (solución de ensayo)})}{\text{LMS promedio (control)}}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

35

Tabla 3: Porcentaje de reducción del mal olor axilar

Compuesto	% de reducción de mal olor axilar
metilcrotonato de citronelilo (comparativo)	53,1
A	77,2
B	67,6
C	61,4

40

Los compuestos de la presente invención son significativamente mejores en la reducción del olor axilar que el neutralizador del mal olor comercial Sinodor (metilcrotonato de citronelilo). De este modo, son adecuados como productos que ayudan a reducir olores corporales sobre la piel o artículos de vestido.

Ejemplo 7: Composición de fragancia

Ingrediente	% (p/p)
Alcohol bencílico	5,00
Alcohol cinamílico	5,00
Dihidromircenol	6,00
Óxido de difenilo	2,50
Heliotropina	1,00
Acetato de citronelilo	5,00
Indol	0,10
Hediona	10,00
Alcohol feniletílico	5,75
Mirascona	2,50
Butirato de linalilo	5,00
Mayol	10,50
Terpineol	16,60
Vanilina	0,05

5 Composición 1: composición de fragancia de la fórmula anterior más el 25% (p/p) de ftalato de dietilo, un disolvente de poco olor.

Composición 2: composición de fragancia de la fórmula anterior más el 10% (p/p) de ftalato de dietilo y el 15% (p/p) de 2-hidroxiopropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo (compuesto A).

10 Se comparó la eficacia en la reducción del mal olor de la Composición 1 con la de la Composición 2 utilizando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 6**. Los resultados se muestran a continuación.

	% de reducción de mal olor axilar
Composición 1	70,0
Composición 2	81,1

15 Tal como puede observarse en las cifras anteriores, la reducción del mal olor de la Composición 2 es significativamente superior al efecto de reducción del mal olor de la Composición 1, es decir, la composición de fragancia que comprende sólo productos olorosos agradables.

20 **Ejemplo 8:** Productos ambientadores para reducir el mal olor del aire

A) Ambientador eléctrico líquido de enchufe

25 La Composición 1 y la Composición 2 (del **Ejemplo 7**), respectivamente, se diluyeron con el disolvente 3-metoxi-3-metil-1-butanol en una relación 75:25 de composición: disolvente. Se dispusieron en frascos de recambio de vidrio comerciales en los que se insertaron mechas a través de un cuello con ranura. Los recambios se ensamblaron en una unidad de calentamiento ambientadora eléctrica apropiada. Las unidades se dejaron durante 24 horas para que alcanzaran un equilibrio. En dos cabinas de olor de acero inoxidable de 183 pies cúbicos (5,18 m³) se dispusieron placas de Petri que contenían una almohadilla de algodón de 2 x 2 pulgadas dosificadas con 0,2 g de una solución de mal olor de cuarto de baño GSA estándar al 10% (del Servicio Federal de Suministros—Administración General de Servicios (Estados Unidos)) sobre una mesa sobre la pared trasera. Se dejaron durante 45 minutos. Las unidades se enchufaron en la pared trasera y se dejaron durante 45 minutos. Cada unidad tenía un código generado aleatoriamente de 3 dígitos. Se utilizó un jurado de 10 asesores entrenados. Se pidió a los miembros del jurado que compararan ambas cabinas y seleccionaran una con el nivel inferior de mal olor. El orden de presentación se distribuyó al azar. Nueve de cada 10 miembros del jurado seleccionaron la cabina en la que se situó la composición 2.

B) Ambientador a base de gel.

40 Se prepararon dos geles ambientadores, uno con la Composición 1 (véase el **Ejemplo 7**) y uno con la Composición 2 (véase el **Ejemplo 7**) tal como sigue:

Ingredientes	Proveedor	% en peso
Lithene N4-9000-MA10	Synthomer	16,75
Composición 1 ó 2	Givaudan SA	75,15
LX-10096 Pylakrome Red Dye	Pylam Co.	0,10
Steol Cs-460	Stepan	5,00
Jeffamine D-400	Hunstan	3,00

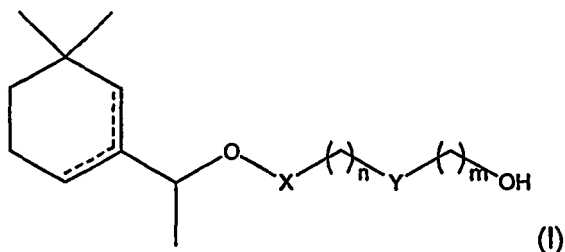
Los geles se dispusieron en placas de Petri y se dejaron durante 24 horas para que alcanzaran el equilibrio. En dos cabinas de olor de acero inoxidable de 183 pies cúbicos (5,18 m³) se situó un cigarrillo encendido en un cenicero y se dejó consumir durante 5 minutos. Después de 5 minutos, el cigarrillo se apagó y se retiró.

- 5 Inmediatamente después se retiraron el cigarrillo y el cenicero, la placa de Petri que contenía el gel respectivo se situó en una mesa situada frente a la pared trasera de la cabina. Después de 45 minutos se pidió a un jurado de 10 asesores entrenados que compararan la intensidad del mal olor de cada cabina. Se pidió a los miembros del jurado que seleccionaran la cabina con la mínima intensidad de mal olor. Los geles se evaluaron en orden aleatorio. Ocho de cada 10 seleccionaron la cabina en la que se había situado el gel ambientador que contenía la Composición 2.

10

REIVINDICACIONES

1. Utilización como neutralizador de malos olores de un compuesto de fórmula (I)



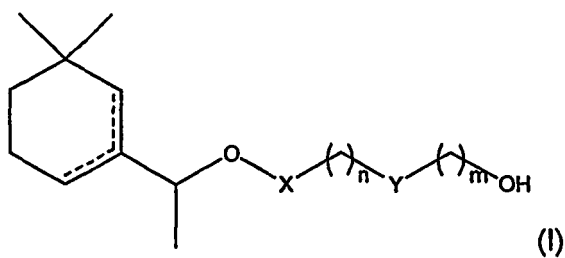
5 en la que

la línea discontinua no es un enlace o la línea discontinua junto con el enlace carbono-carbono representa un doble enlace;

10 X e Y representan independientemente carbonilo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHMe}-$ o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; y n y m son independientemente 0 ó 1; con la condición de que si X es carbonilo, n o m, o ambos, sean 0.

15 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de formula (I) se selecciona del grupo que comprende 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-2-metilpropan-1-ol, 2-hidroxiopropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo, ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)acético, 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)etanol, 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-3-metilbutan-1-ol, ácido 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)-3-metilbutanoico, ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propanoico, ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)acético, ácido 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)acético, ácido 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propanoico, ácido 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propanoico, 2-hidroxiacetato de 1-(3,3-dimetilciclohexil)etilo, 2-hidroxiacetato de 1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etilo, 2-hidroxiacetato de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etilo, 2-hidroxiopropanoato de 1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etilo, 2-hidroxiopropanoato de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etilo, 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)etanol, 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)etanol, 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propan-1-ol, 2-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-1-ol, 2-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-1-ol, 1-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)propan-2-ol, 1-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-2-ol, 1-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)propan-2-ol, 3-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi)butan-2-ol, 3-(1-(3,3-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)butan-2-ol y 3-(1-(5,5-dimetilciclohex-1-enil)etoxi)butan-2-ol y mezclas de los mismos.

30 3. Un compuesto de fórmula (I):



35 en la que la línea discontinua no es un enlace o la línea discontinua junto con el enlace carbono-carbono representa un doble enlace;

X es carbonilo, o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; e

Y es carbonilo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHMe}-$, o $-\text{C}(\text{Me})_2-$; o

40 X e Y son $-\text{CH}_2-$; y

n y m son independientemente 0 ó 1;

con la condición de que

- si n y m es 0 y X es $-C(Me)_2-$, entonces Y no sea $-CH_2-$;

5

- si X es carbonilo, entonces n o m , o ambos, sean 0;

- el compuesto de fórmula (I) no sea hidroxiacetato de (1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo.

10

4. Procedimiento para potenciar las propiedades de neutralización de malos olores de productos de consumo, que comprende mezclar un producto de consumo con uno de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una mezcla de los mismos.

15

5. Procedimiento para neutralizar mal olor del aire o de superficies, que comprende aplicar a las mismas una cantidad eficaz de uno de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una mezcla de los mismos.

6. Composición de fragancia que comprende, como mínimo, un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, y, como mínimo, una materia prima de fragancia.

20

7. Producto de consumo que comprende uno de los compuestos de la fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una mezcla de los mismos.

8. Producto, según la reivindicación 7, en el que el producto de consumo se selecciona del grupo de productos domésticos, productos de cuidado personal y cosméticos.