

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 580**

51 Int. Cl.:
C07C 69/38
C11B 9/00

(2006.01)

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09157563 .9**
96 Fecha de presentación: **07.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2119694**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **COMPUESTOS ÉSTER ÓPTICAMENTE ACTIVOS Y SU UTILIZACIÓN EN COMPOSICIONES DE PERFUME.**

30 Prioridad:
14.05.2008 US 120464

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2011

73 Titular/es:
**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES,
INC.
521 WEST 57TH STREET
NEW YORK, NY 10019, US**

72 Inventor/es:
**Levorse, Anthony T;
Smith, Catherine Marie y
Weiss, Richard A.**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

ES 2 370 580 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos éster ópticamente activos y su utilización en composiciones de perfume

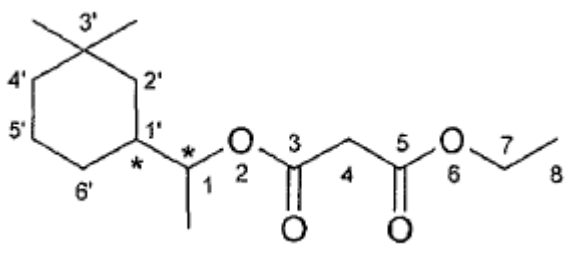
5 Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a compuestos éster ópticamente activos y a la incorporación y uso de los mismos como materiales de fragancia.

10 Antecedentes de la invención

El estudio de la quiralidad molecular se ha convertido en una de las tecnologías avanzadas más importantes para la investigación exploratoria de síntesis orgánicas. Las actividades de muchos compuestos farmacéuticos, fragancias, aditivos alimentarios y compuesto agroquímicos están a menudo asociadas a su configuración quiral. Un compuesto de forma enantiomérica equivocada puede carecer de las propiedades biológicas, físicas o químicas deseadas. En la industria de los perfumes existe actualmente la necesidad de aportar nuevos compuestos químicos, incluidos nuevos compuestos quirales, para dar a los perfumistas y otras personas la capacidad de crear nuevas fragancias para perfumes, colonias y productos de aseo personal. Además, el desarrollo de un proceso económico para sintetizar enantiómeros y/o compuestos racémicos específicos plantea retos difíciles, sin hablar de que el descubrimiento de una forma activa es algo impredecible, ya que el esfuerzo realizado a menudo no conduce al enantiómero deseado, que despliega un efecto aromático (de fragancia) más intenso que los demás y/o que su mezcla racémica.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos éster ópticamente activos, representados mediante la siguiente fórmula I:



Fórmula I

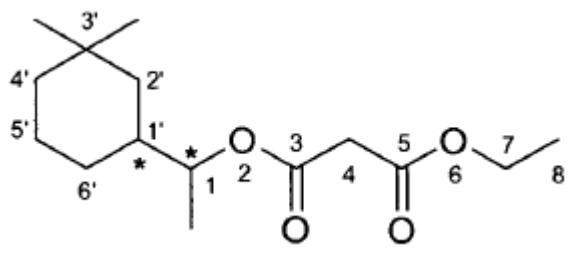
30 en la que * indica un centro quiral.

Los compuestos racémicos de la fórmula I ya son conocidos en la técnica. En las patentes US-6,774,260 y 6,919,477, ambas propiedad del solicitante presente, se describe el compuesto etilmalonato de 1-(3,3-dimetil-1'-ciclohexil)etilo con una configuración absoluta de "R" o "S" para el carbono de la posición 1. Sin embargo, el centro quiral adicional del carbono de la posición 1' nunca se ha ilustrado ni sugerido en la técnica. La presente invención describe en particular un enantiómero que incluye al centro quiral recién identificado y sus compuestos racémicos afines y también su empleo inesperadamente ventajoso en perfumería.

40 Resumen de la invención

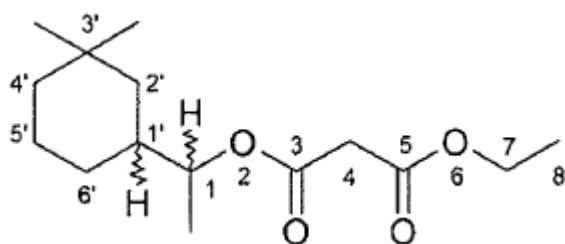
La presente invención proporciona compuestos éster ópticamente activos y el uso de estos compuestos para intensificar la fragancia de perfumes, aguas de perfume, colonias, productos de aseo personal y similares.

45 De modo específico, la presente invención describe los compuestos de fragancia y un método para mejorar, intensificar o modificar una formulación de fragancia con la adición de una cantidad olfatoria aceptable de los compuestos representados mediante la siguiente fórmula I:

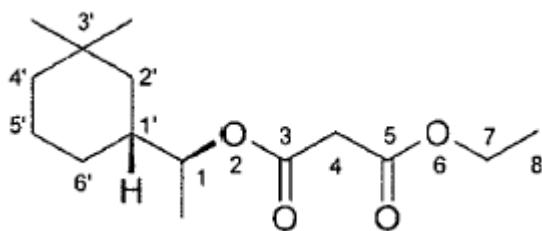


Fórmula I

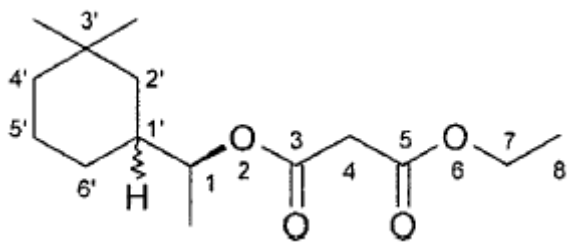
- 5 en la que * indica un centro quiral. Se describen en particular los siguientes compuestos de las fórmulas II, IV y V, que se presentan como información de base útil para la comprensión de la invención:



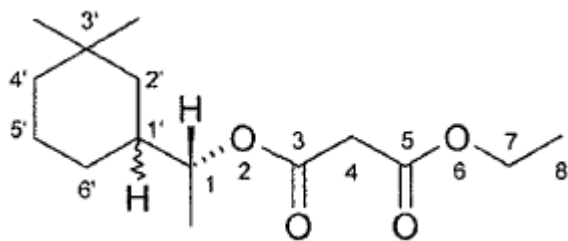
Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV



Fórmula V

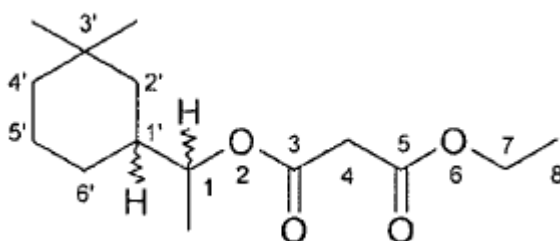
- 15 La presente invención se refiere también a un método para intensificar una composición de perfume con la incorporación de una cantidad olfatoria aceptable de los compuestos éster ópticamente activos definidos como los compuestos I y III anteriores.

- 20 Estas y otras formas de ejecución de la presente invención resultarán evidentes con la lectura de la siguiente descripción.

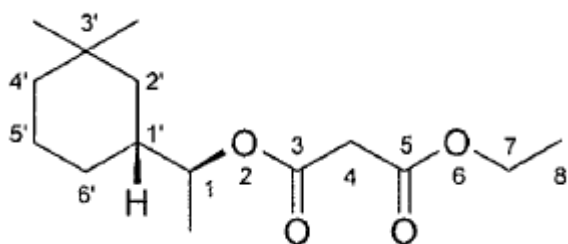
Descripción detallada de la invención

Ahora se ha descubierto de modo sorprendente que los compuestos éster de la presente invención definidos anteriormente contienen un centro quiral en el carbono de la posición 1', que no era conocido en la técnica. Por lo tanto, la existencia de enantiómeros que contienen este centro quiral se ha considerado inverosímil, sin hablar de la síntesis de enantiómeros estables ni de sus mezclas racémicas específicas. Además, la forma enantiomérica ópticamente activa de la presente invención se ha descubierto de modo inesperado que es claramente ventajosa en lo que respecta a las aplicaciones de perfumería, si se compara con las mezclas racémicas similares ya conocidas previamente.

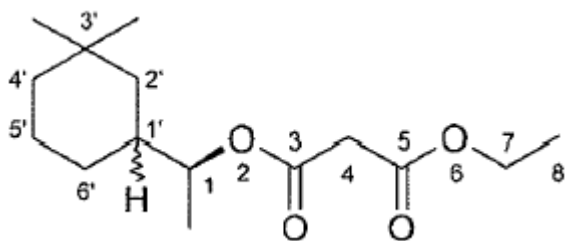
De modo específico, los compuestos éster ópticamente activos de los siguientes se representan mediante las fórmulas II, IV y V, que se facilitan como información útil para la comprensión de la invención:



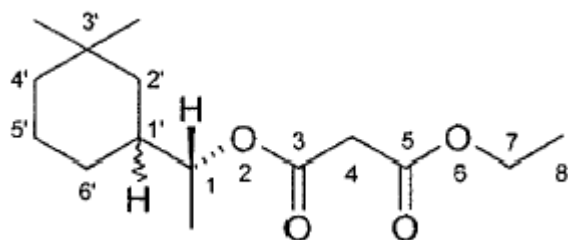
Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV



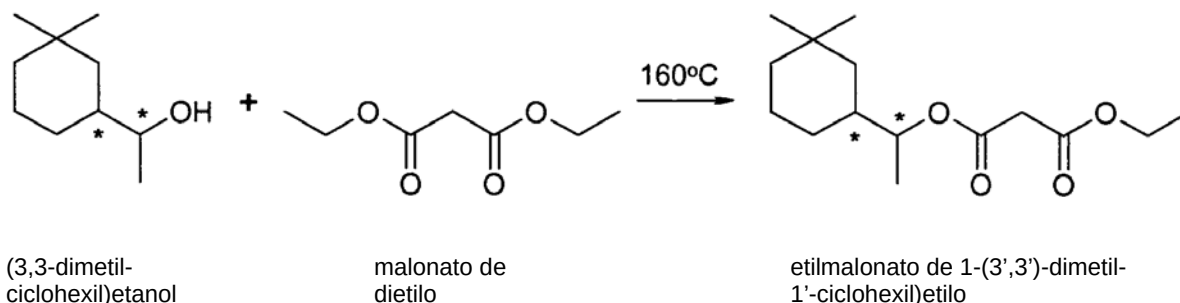
Fórmula V

Los expertos en la materia podrán apreciar que el compuesto de:

la fórmula II es el etilmalonato de (+/-)-(1RS,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo;
la fórmula III es el etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo;
la fórmula IV es el etilmalonato de (-)-(1R,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo y
la fórmula V es el etilmalonato de (-)-(1R,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo.

En una forma de ejecución de la invención, es un compuesto preferido el compuesto representado mediante la fórmula III (es decir, el etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo).

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse a partir de un alcohol quiral y el malonato de dietilo tal como se ilustra en el siguiente esquema general:



Los alcoholes quirales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse por métodos que se detallan en los siguientes ejemplos de la presente invención.

Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención tienen caracteres afrutado y almizclado, que son indicados para el uso como ingredientes de fragancias. En particular, el compuesto de la fórmula III posee un carácter aromático complejo, con potentes notas almizcladas, afrutadas, de maderas aromáticas y ambarinas.

El uso de los compuestos de la presente invención puede aplicarse a un amplio abanico de productos de perfumería actuales, incluida la preparación de perfumes y colonias, el perfumado de productos de aseo personal, como son jabones, geles de ducha y productos de aseo capilar así como ambientadores y preparados cosméticos. La presente invención puede emplearse también para perfumar productos de limpieza, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos: detergentes, materiales para lavavajillas, composiciones de limpieza (fregado), limpiacristales y similares.

En estas preparaciones, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con otras composiciones perfumantes, disolventes, adyuvantes y similares. La naturaleza y variedad de los demás ingredientes que pueden emplearse ya son conocidas de los expertos en la materia.

Pueden emplearse muchos tipos de fragancias en la presente invención, la única limitación es la compatibilidad con los demás componentes que se empleen. Las fragancias apropiadas incluyen, pero no se limitan a: frutas, por ejemplo almendra, manzana, cereza, uva, pera, piña, naranja, fresa, frambuesa; almizcle; aromas florales, por ejemplo de tipo espliego, de tipo rosa, de tipo lirio, de tipo clavel. Otros aromas agradables incluyen los aromas de hierbas y bosques aromáticos, como el pino, el abeto y otros aromas de bosque. Las fragancias pueden derivarse también de diversos aceites, por ejemplo aceites esenciales o de materiales vegetales, como son la menta (piperita), la menta colorada y similares.

Una lista de fragancias apropiadas se podrá encontrar en la patente US-4,534,891. Otra fuente de fragancias adecuadas se podrá encontrar en *Perfumes, Cosmetics and Soaps*, segunda edición, coordinada por W.A. Poucher, 1959. Entre las fragancias enumeradas en este tratado están la acacia, espinillo blanco (acacia de las Indias), canela (laurel blanco), ciclamen, jacarandá, gardenia, granillero (zumaque de Carolina), verruguera, madreselva, jacinto, jazmín, lila, liliáceas, magnolia, mimosa, narciso, heno recién cortado, azahar, orquídea, reseda, guamá (cansamuelas), trébol, tuberosa (azucena), vainilla, violeta, alelí amarillo y similares.

Se entiende por cantidad olfatoria eficaz la cantidad de un compuesto en composiciones de perfume. El componente individual contribuirá con sus características olfatorias particulares, pero el efecto olfatorio de la composición de perfume será la suma de los efectos de los perfumes o ingredientes de fragancia. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para alterar las características aromáticas de la composición de perfume o para modificar la reacción olfatoria provocada por otro ingrediente de la composición. La cantidad variará en función de muchos factores, incluidos los ingredientes restantes, sus cantidades relativas y el efecto deseado.

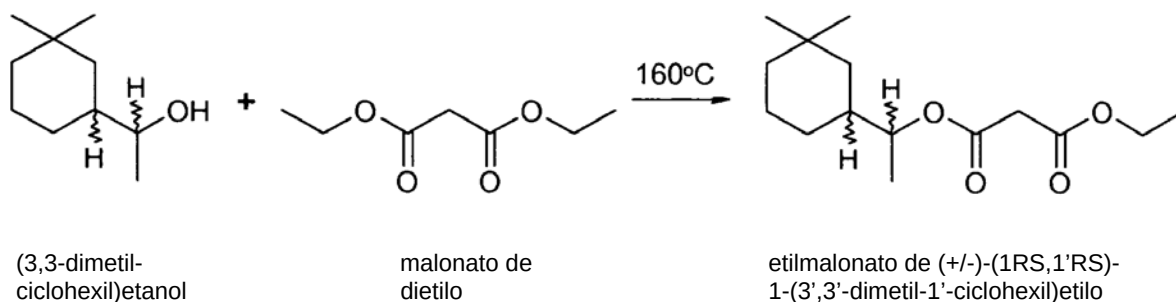
Las cantidades de los compuestos de la invención empleados en un artículo perfumado varían entre el 0,005 y el 10 por ciento en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 8 y con preferencia especial entre el 1 y el 7 por ciento en peso. Es preferido además el uso del compuesto representado mediante la fórmula III con una pureza óptica del 60% de exceso enantiomérico (ee) o mayor, con mayor preferencia del 80% ee o mayor, con preferencia especial del 90% ee o mayor y con preferencia todavía mayor del 98% ee o mayor. Además de los compuestos de la invención, se pueden utilizar otros agentes en combinación para fabricar el artículo perfumado. Sin apartarse del alcance de la presente invención pueden utilizarse otros materiales conocidos, por ejemplo tensioactivos, emulsionantes, polímeros para encapsular la fragancia.

Otro método para aportar la cantidad de los compuestos de la invención a una composición perfumada, es decir, los compuestos en forma de porcentaje en peso de los materiales añadidos para impartir la fragancia deseada. Los compuestos de la invención pueden intervenir en un amplio intervalo, del 0,005 al 70 por ciento en peso de la composición perfumada, con preferencia del 0,1 al 50 y con preferencia especial del 0,2 al 25 por ciento en peso. Los expertos serán capaces de emplear la cantidad deseada de los compuestos de la invención para proporcionar la fragancia y la intensidad deseadas.

Cuando se emplea en una formulación de fragancia, este ingrediente proporciona frescor, haciendo que las notas destacadas de la fragancia sean más deseables y más notables. Tiene también un olor de especias picantes, que se emplea muy a menudo en las fragancias masculinas, que se añade para hacer que la fragancia sea más apropiada y deseable. La parte de maderas aromáticas es muy útil para las fragancias tanto de varones como de mujeres, ya que añaden cuerpo y sustantividad al producto acabado. Todas estas cualidades olfativas encontradas en este material asisten para dar belleza e intensidad al acorde acabado, mejorando los efectos de los demás materiales existentes en la fragancia. La nota floral quedará embellecida también y hará que la fragancia sea más deseable, añadiendo la percepción de valor. Existe también la vertiente afrutada del compuesto, que se encuentra en muchas fragancias actuales, por lo cual se halla plenamente dentro de las tendencias actuales, en especial entre los consumidores jóvenes.

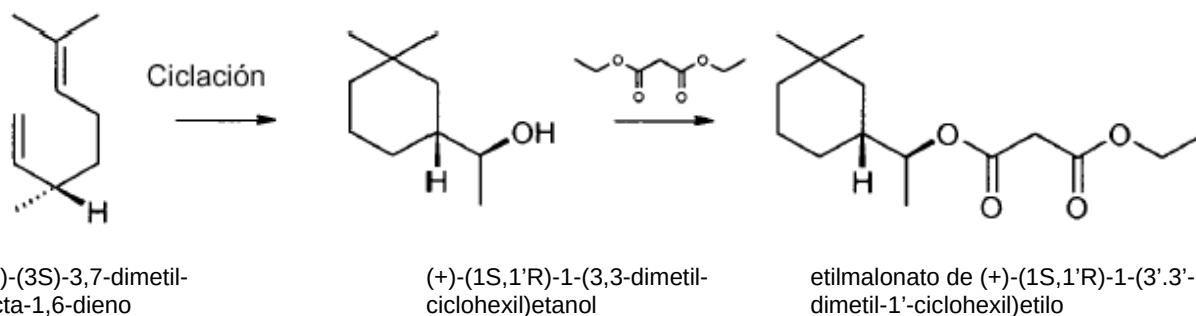
Todos los porcentajes que se mencionan aquí son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa y g es la abreviatura de gramo. IFF es el acrónimo empleado en los ejemplos para indicar la empresa International Flavors & Fragrances Inc., Nueva York, NY, EE.UU.

Ejemplo I



Obtención del etilmalonato de (+/-)-(1RS,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo: se obtiene el etilmalonato de (+/-)-(1RS,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula II) con arreglo al proceso anterior, descrito en la patente US-6,774,260. Se calienta a 160°C una solución de 250 g del (3,3-dimetilciclohexil)etanol (CP-Alcohol®, IFF) y 1000 g de malonato de dietilo (producto comercial de Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin), eliminando el etanol por destilación. Por destilación con vacío se obtienen 405 g de producto (fórmula II). El punto de ebullición del producto es de 138°C a 3,5 milímetros de mercurio. El análisis RMN del producto arroja los valores siguientes: 0,81-1,66 ppm (m, 9H); 0,88 ppm (s, 3H); 0,91 ppm (s, 3H); 1,19 ppm (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,29 ppm (t, 3H, J = 7,1 Hz); 3,35 ppm (s, 4H); 4,21 ppm (q, 2H); 4,75 ppm (m, 1H). Se describe el compuesto diciendo que posee notas afrutada, manzana y almizclada.

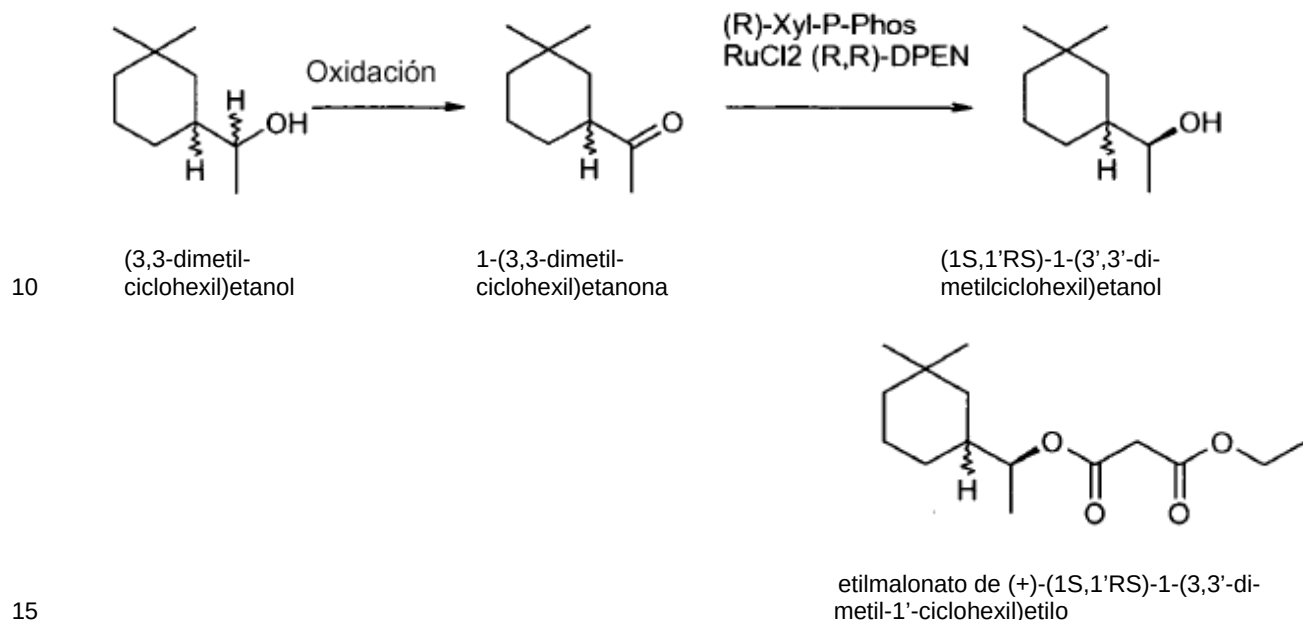
Ejemplo II



Obtención del etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo: En primer lugar se obtiene el alcohol quiral (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetilciclohexil)etanol a partir del (+)-(3S)-3,7-dimetil-octa-1,6-dieno (producto comercial de IFF) con arreglo al proceso descrito por Ansari, H.R. (Tetrahedron 29, 1559-1564, 1973). Se hacen reaccionar el alcohol quiral resultante y el malonato de dietilo con arreglo al proceso detallado en el ejemplo I, obteniéndose el

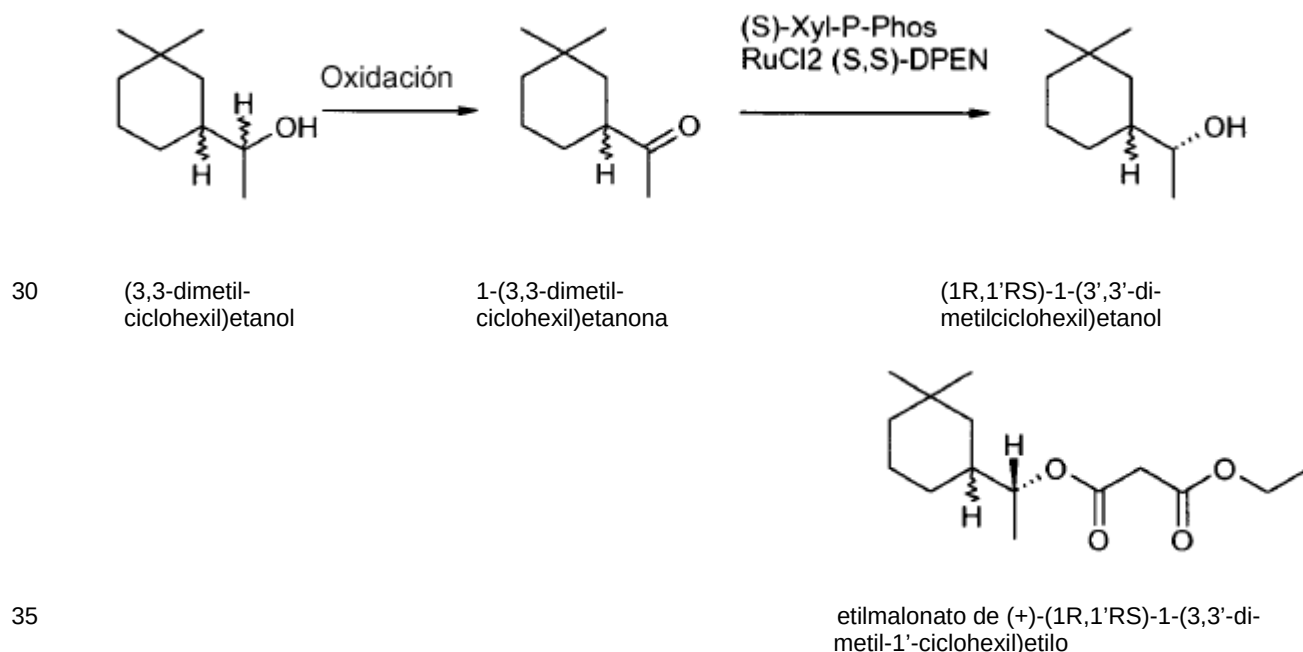
etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula III) con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{25} = +4,6$ (c = 1). El análisis por CG quiral indica que el exceso enantiomérico del producto es del 95% ee. Se describe el compuesto indicando que tiene potentes notas almizclada, afrutada, de madera aromática y ambarina.

5 Ejemplo III



15 Obtención del etilmalonato de (+)-(1S,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo: se oxida el (3,3-dimetilciclohexil)etanol para formar la 1-(3,3-dimetil-ciclohexil)-etanona (Herbac[®], IFF), que después se reduce empleando un catalizador de hidrogenación asimétrica (R)-Xyl-P-Phos RuCl₂ (R,R)-DPEN, descrito por Chen y col. (J. Org. Chem. **67**, 7908-7910, 2002), generándose el (1S,1'RS)-1-(3',3'-dimetilciclohexil)etanol. A continuación se hace reaccionar el etanol quiral resultante con malonato de dietilo con arreglo al proceso detallado en el ejemplo I, obteniéndose el etilmalonato de (+)-(1S,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula IV) con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{25} = +0,16$ (c = 1). Se describe este compuesto diciendo que tiene notas almizclada, afrutada, miel, madera aromática y ambarina.

25 Ejemplo IV



Obtención del etilmalonato de (-)-(1R,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo: del modo descrito en el ejemplo III se forma la 1-(3,3-dimetilciclohexil)-etanona que después se reduce empleando un catalizador de hidrogenación asimétrica (S)-Xyl-P-Phos RuCl₂ (S,S)-DPEN con arreglo a Wu y col. . (J. Org. Chem. 67, 7908-7910, 2002), generándose el(1R,1'RS)-1-(3',3'-dimetilciclohexil)etanol. A continuación se hace reaccionar el etanol quiral resultante con malonato de dietilo con arreglo al proceso detallado en el ejemplo I, obteniéndose el etilmalonato de (-)-(1R,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula V) con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{25} = -0,21$ (c = 1). Se describe el compuesto diciendo que posee notas almizclada, de miel, afrutada y de madera aromática.

10 Ejemplo V

Se identifican y se evalúan los olores y las intensidades de olor de los compuestos de las fórmulas II, III, IV, y V en una escala de intensidades de olor del 0 al 10, 0 indica que no se detecta olor alguno, 10 significa que está presente un olor extremadamente fuerte.

compuesto	intensidad de olor (1-10)	descripción del olor
fórmula II	5,0	afrutado, manzana, almizclado
fórmula III	7,5	almizclado potente, afrutado, madera aromática, ámbar
fórmula IV	6,0	almizclado, afrutado, miel, madera aromática, ámbar
fórmula V	4,0	almizclado, miel sucia, afrutado, madera aromática

El anterior perfil de olores demuestra que el compuesto de la fórmula III posee caracteres olorosos sorprendentemente intensos de almizclado potente, afrutado, madera aromática y ámbar.

Ejemplo VI

Se siguen evaluando los olores de los compuestos de las fórmulas II y III que se ponen de manifiesto en las siguientes composiciones de fragancia:

ingredientes	partes en peso	partes en peso
etil-vainilla 10 % DGP	5,00	5,00
Khrasimal	10	10
vainilla ex lignina 10 % DPG	10	10
aceite de semilla de ambreta (abelmosco)	0,30	0,3
aceite de pachulí 10 DPG	5,0	5,0
cristales de amberita 1 % DPG	10	10
aceite de esencia de bergamota	40	40
DPG	131,7	295,2
etilmalonato de (+/-)-(1RS,1'RS)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula II)	218	--
etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo (fórmula III)	--	54,5
peso total	430	430

La anterior composición de fragancia que contiene el compuesto de la fórmula II tiene un carácter oloroso claramente oriental; y la composición de fragancia que contiene el compuesto de la fórmula III tiene una mayor exaltación de la perfumería y un carácter oloroso oriental más sensual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, dicho compuesto es el etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo.
- 5 2. Una composición que contiene el compuesto de la reivindicación 1 que tiene un exceso enantiomérico del 60% ee o mayor.
3. Una composición que contiene el compuesto de la reivindicación 1 que tiene un exceso enantiomérico del 80% ee o mayor.
- 10 4. Una composición que contiene el compuesto de la reivindicación 1 que tiene un exceso enantiomérico del 90% ee o mayor.
- 15 5. Una composición que contiene el compuesto de la reivindicación 1 que tiene un exceso enantiomérico del 98% ee o mayor.
6. Un método para mejorar, intensificar o modificar una formulación de fragancia con la adición de una cantidad olfatoria aceptable de un compuesto, dicho compuesto es el etilmalonato de (+)-(1S,1'R)-1-(3',3'-dimetil-1'-ciclohexil)etilo.
- 20 7. El método de la reivindicación 6, en el que la formulación de fragancia se incorpora a un producto elegido entre el grupo formado por un perfume, una colonia, un agua de perfume, un producto cosmético, un producto de aseo personal, un producto para el cuidado de tejidos, un producto de limpieza y un ambientador.
- 25 8. El método de la reivindicación 7, en el que el producto de limpieza se elige entre el grupo formado por un detergente, una composición de lavavajillas, un compuesto de limpieza (fregado) y un limpiacristales.
9. El método de la reivindicación 6, o de la reivindicación 7, o de la reivindicación 8, en el que la cantidad olfatoria aceptable se sitúa entre el 0,005 y el 10 por ciento en peso de la formulación de fragancia.
- 30 10. El método de la reivindicación 6, o de una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 9, en el que la cantidad olfatoria aceptable se sitúa entre el 0,5 y el 8 por ciento en peso de la formulación de fragancia.
- 35 11. El método de la reivindicación 6, o de una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 10, en el que la cantidad olfatoria aceptable se sitúa entre el 1 y el 7 por ciento en peso de la formulación de fragancia.
12. Una formulación de fragancia que contiene una cantidad olfatoria eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 5.
- 40 13. Un producto de fragancia que contiene una cantidad olfatoria eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 5.
14. El producto de fragancia de la reivindicación 13, dicho producto se elige entre el grupo formado por un perfume, una colonia, un agua de perfume, un producto cosmético, un producto de aseo personal, un producto para el cuidado de tejidos, un producto de limpieza y un ambientador.
- 45 15. El producto de fragancia de la reivindicación 14, dicho producto comprende un producto de limpieza elegido entre el grupo formado por un detergente, una composición de lavavajillas, un compuesto de limpieza (fregado) y un limpiacristales.