

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 046**

51 Int. Cl.:
A23L 1/226 (2006.01)
A23L 1/236 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
C07D 261/06 (2006.01)
C07D 265/06 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 307/34 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09714529 .6**
96 Fecha de presentación: **23.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2259689**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2010**

54 Título: **Moléculas de aromas**

30 Prioridad:
25.02.2008 US 31146 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
Givaudan SA
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier-Genève, CH

72 Inventor/es:
WANG, Yili y
DANIHER, Andrew

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

ES 2 377 046 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).

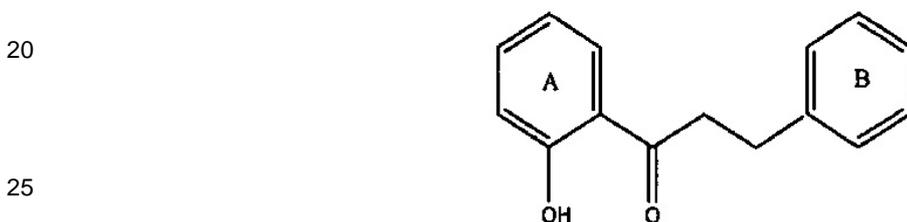
DESCRIPCIÓN

Moléculas de aromas

5 Este documento se refiere a aromas, a compuestos para proporcionar aromas y a métodos para proporcionar aromas.

10 Los agentes de aromas se añaden a muchos productos que se administran por vía oral o son ingeribles, tales como alimentos, dulces, bebidas, elixires, dentífricos, y similares. Es preferente que éstos sean idénticos a los materiales naturales conocidos por ser seguros o que sean derivados próximos de dichos materiales.

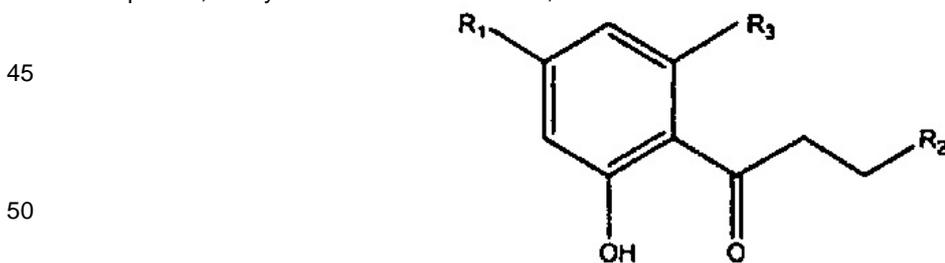
15 Los flavonoides se consideran normalmente como constituyentes vegetales de gusto amargo o neutro. Sin embargo, existen flavonoides de dos clases estructurales, que son conocidas como representativas de dulce: las dihidrochalconas (DHC) y los dihidroflavonoles. Sólo se han identificado algunas dihidrochalconas de fuentes naturales. La glicifilina, floridzina y trilobatina son los ejemplos aislados de *Smilax glycyphylla* Sm. (Liliaceae), *Symplocos lancifolia* Sieb. Et Zucc., y *Symplocos microcaly*, respectivamente. Normalmente, las DHC, moléculas con una estructura básica según la siguiente fórmula



30 se derivan de glicósidos de flavanona amarga en frutas cítricas mediante la reducción catalítica de las chalconas. La DHC semisintética mejor conocida es la neohesperidina dihidrochalcona (NDHC), que se puede obtener como subproducto de la industria cítrica y se utiliza en una amplia variedad de alimentos como edulcorante e ingrediente de aroma.

35 En los últimos 20 años, han habido muchos intentos de producir análogos de dihidrochalcona con una calidad en el gusto tan bueno como la de la sacarosa. A partir de estos estudios, se concluyó que compuestos altamente dulces en esta serie requerían una sustitución de 3-hidroxi-4-alcoxi en el anillo B (Whitelaw y Daniel; Journal of Agricultural and Food Chemistry (1991), 39 (4), pág. 663-7; y Journal of Agricultural and Food Chemistry (1991), 39(1), pág. 44-51).

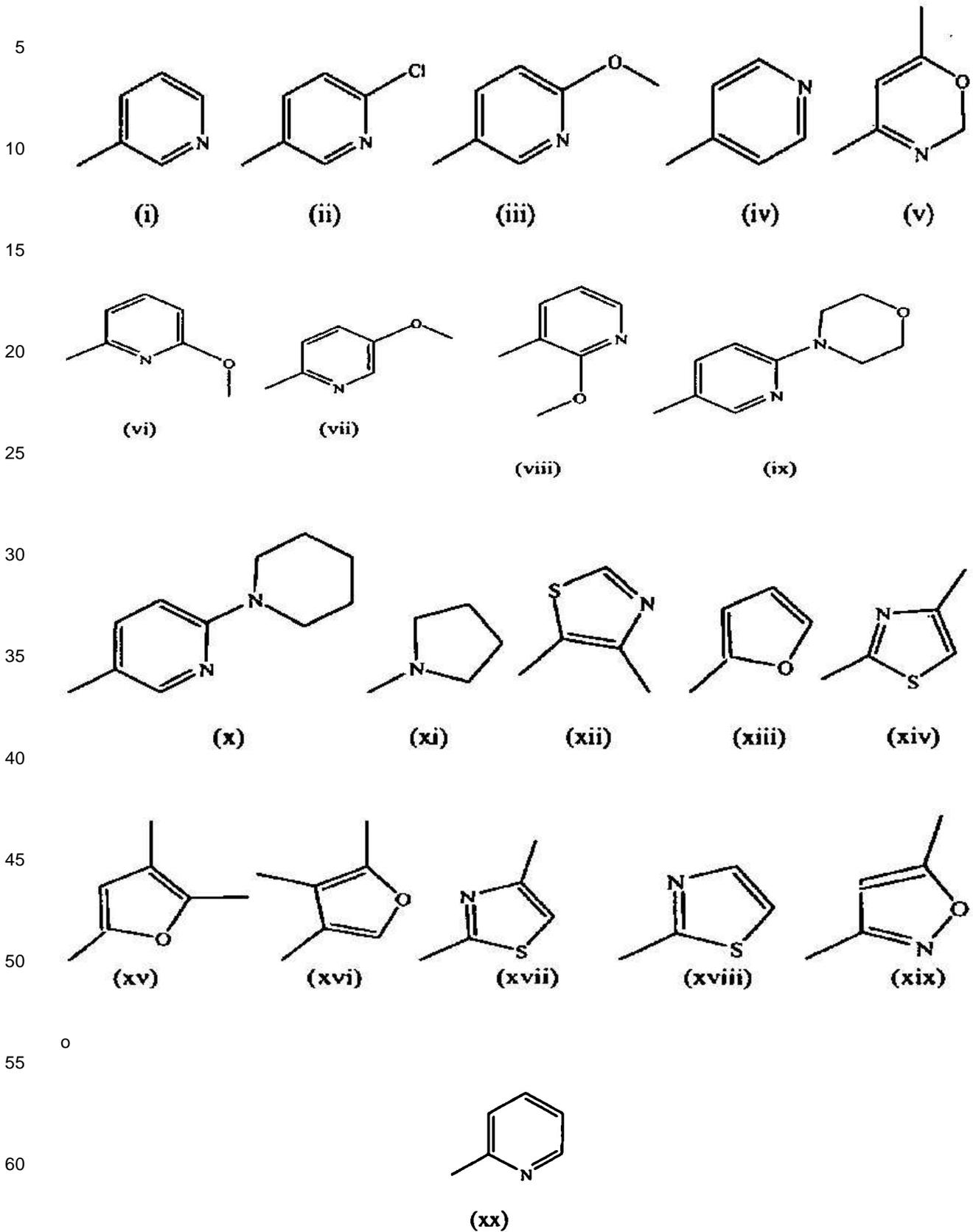
40 Se ha descubierto ahora que una gama de compuestos basados en DHC son capaces de conferir una amplia variedad de aromas y modificaciones de aroma. Por lo tanto, se da a conocer un método para conferir un aroma a una composición adaptada para ser administrada de forma oral, que comprende añadir a la misma, como mínimo, un compuesto, incluyendo las sales del mismo, de la fórmula:



55 en la que R₁ comprende H, OH, O(CH₂)₂OH, OCH₂OCH₃



en la que R₂ comprende una especie heterocíclica seleccionada entre



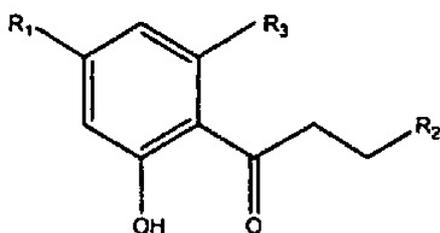
y en la que R₃ comprende H ó OH.

Entre los ejemplos no limitativos adecuados de sales de los compuestos identificados anteriormente se incluyen K⁺, NH₄⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Zn²⁺.

5 Algunas realizaciones ilustrativas comprenden compuestos que comprenden los grupos (iii), (iv), (vii), (viii), (xiii), (xvii) y (xviii).

10 Los compuestos confieren una amplia variedad de aromas deseables, tales como dulce, ácido y umami, a productos administrables o ingeribles de forma oral. En los ejemplos proporcionados a continuación se describen con más detalle ejemplos específicos de estas características de aroma.

15 Una serie de las moléculas dadas a conocer anteriormente en el presente documento son materiales nuevos. Algunos de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento son nuevos. Por lo tanto, se da a conocer adicionalmente un compuesto (incluyendo sales del mismo) de fórmula:



20 en la que R₁ comprende H, OH, O(CH₂)₂OH, OCH₂OCH₃, o



30 en la que R₃ comprende H ó OH, con la condición de que

(a) cuando R₁ comprende H, R₂ se selecciona entre los grupos (iii), (iv), (vi), (viii), (x), (xii), (xiii), (xiv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix) y (xx);

45 (b) cuando R₁ comprende OH, R₂ comprende un grupo seleccionado entre (iii) o (iv);

(c) cuando R₁ comprende -OCH₂OCH₃, R₂ comprende un grupo seleccionado entre (iii) o (iv);

50 (d) cuando R₁ comprende



55 R₂ comprende un grupo seleccionado entre (iii) o (iv); y

60 (e) cuando R₁ comprende -OCH₂CH₂OH, R₂ comprende el grupo (iii).

Los compuestos se pueden utilizar en todas las variedades de productos administrables por vía oral e ingeribles.

Entre los ejemplos no limitativos de dichos productos se incluyen:

Productos de consumo, incluyendo, pero sin limitarse a éstos, productos alimenticios, aditivos alimenticios, productos nutracéuticos, productos farmacéuticos y cualquier producto para uso de boca, incluyendo goma de mascar, productos para el cuidado oral y productos de higiene oral, incluyendo, pero sin limitarse a éstos, productos cereales, productos de arroz, productos de tapioca, productos de sagú, productos de panadería, productos de galleta, productos de pastelería, productos de pan, productos de dulces, productos de postres, gomas, gomas de mascar, pajitas aromatizadas o recubiertas de aromatizantes, recipientes para alimentos/bebidas aromatizados o recubiertos de aromatizantes, chocolates, helados, productos de miel, productos de melaza, productos de levadura, levadura en polvo, productos de sales y especias, productos de sabor, productos de mostaza, productos de vinagre, salsas (condimentos), productos de tabaco, puros, cigarros, alimentos procesados, productos de frutas y verduras cocidos, carne y productos cárnicos, gelatinas, mermeladas, salsas de frutas, productos de huevo, leche y productos lácteos, yogures, productos de queso, mantequilla y productos sustitutivos de la mantequilla, productos sustitutivos de la leche, productos de soja, productos de aceites y grasas comestibles, medicamentos, bebidas, bebidas carbonatadas, bebidas alcohólicas, tales como cervezas, vinos y licores, bebidas no alcohólicas, tales como refrescos, aguas minerales y gaseosas, bebidas de frutas, zumos de frutas, café, café artificial, té, cacao, incluyendo formas que requieren reconstitución, incluyendo, sin limitación, polvo para bebidas, polvo para bebidas con base de leche, polvo para bebidas sin azúcares, jarabe para bebidas, concentrado para bebidas, café instantáneo, té instantáneo, cacao instantáneo, y blanqueador de café, extractos de alimentos, extractos de plantas, extractos de carne, condimentos, gelatinas, gomas farmacéuticas y no farmacéuticas, comprimidos, pastillas, gotas, emulsiones, elixires, jarabes y otros preparados para fabricar bebidas, y combinaciones de los mismos.

Productos para el cuidado oral, incluyendo, pero sin limitarse a éstos, cualquier composición aplicada a la cavidad oral con el fin de limpiar, refrescar, curar, desodorizar la cavidad o cualquier parte de la misma, pueden incluir, pero sin limitarse a éstos, pastas de dientes, geles para dientes, polvos para dientes, productos blanqueadores de los dientes, elixires, pastillas, hilo dental, palillos de dientes, composiciones antiplaca y antigingivitis, pastillas para la garganta, gotas para la garganta, composiciones inflamatorias, composiciones para el tratamiento de síntomas nasales, síntomas fríos y dolor en el tracto gastrointestinal superior, composiciones para un alivio del frío, para aliviar el malestar por sofoco y composiciones para hacer gárgaras.

La proporción de compuesto utilizado variará en cada caso, dependiendo de la utilización final y la naturaleza y grado de sabor requerido. Esto se puede determinar fácilmente en cada caso por un experto en la materia mediante experimentación de rutina. Sin limitación, y a modo de ilustración únicamente, las proporciones de compuesto pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 600 ppm dependiendo de la aplicación. Los ejemplos no limitativos habituales en una bebida son de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ppm, en un helado de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 ppm, y en un cereal de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ppm.

Según algunas realizaciones ilustrativas, los compuestos se pueden utilizar en dichos productos con compuestos aromatizantes conocidos, y también con todos los compuestos auxiliares conocidos utilizados en productos aromatizados.

Según un aspecto ilustrativo de la descripción, se ha encontrado que uno de estos compuestos aumenta el dulzor de un producto que contiene azúcares de una manera sinérgica, es decir, el dulzor global es superior a la suma simple del dulzor de las dos sustancias dulces. Este compuesto presenta por sí mismo poco gusto dulce, pero provoca un incremento considerable en el dulzor percibido de un producto que contiene azúcares. Esto es de gran interés, dado el actual interés en dietas mejoradas y el deseo de disminuir el contenido en azúcares de productos dulces de consumo por razones dietéticas o de salud.

Según otras realizaciones, también se da a conocer un medio para disminuir el contenido en azúcares de un producto de consumo que contiene azúcares, que comprende añadir a dicho producto de consumo que contiene azúcares una cantidad efectiva de 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona (en lo sucesivo referido como "compuesto 13", el número del ejemplo siguiente en el que se describe).

El efecto potenciador del dulzor del compuesto 13 se ilustra en las siguientes tablas: la isointensidad del compuesto 13 a 20 ppm es igual a sacarosa al 0,5%. La isointensidad de sacarosa al 7% con 20 ppm de 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona es sacarosa al 8%. Por lo tanto, el efecto potenciador de la sacarosa percibido es aproximadamente de sacarosa al 0,5% (8% - 7,5%). Este efecto potenciador del dulzor también se observa en otros edulcorantes naturales y artificiales, por ejemplo, carbohidratos; sacarosa, lactosa, D-glucosa, D-tagatosa, D-fructosa, ya sea producida de forma natural o sintética, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, isomaltitol, dulcitol, y lactitol, taumatina, glicina, D-fenilalanina, D-triptófano, ciclamato sódico, acesulfamo K, neohesperidina dihidrochalcona, sal sódica de sacarina, aspartamo, superaspartamo, neotamo, alitamo, sucralosa, y esteviósido.

Isointensidad de 20 ppm del compuesto 13 en agua

soluciones comparadas	dulzor de la muestra	índice R [%]	Valor crítico [%]	valor p
sacarosa al 0,5% frente a 20 ppm del compuesto 13	igual de dulces	61%	64,61	P > 0,05
sacarosa al 1% frente a 20 ppm del compuesto 13	menos dulce	14%	35,39	P < 0,05

5

Isointensidad de sacarosa al 7% + 20 ppm del compuesto 13 en agua

soluciones comparadas	dulzor de la muestra	índice R [%]	Valor crítico [%]	valor p
sacarosa al 7% frente a sacarosa al 7% + 20 ppm del compuesto 13	más dulce	66%	64,61	P < 0,05
sacarosa al 8% frente a sacarosa al 7% + 20 ppm del compuesto 13	igual de dulces	43%	35,39	P > 0,05
sacarosa al 9% frente a sacarosa al 7% + 20 ppm del compuesto 13	menos dulce	8%	35,39	P < 0,05
sacarosa al 10% frente a sacarosa al 7% + 20 ppm del compuesto 13	menos dulce	4%	35,39	P < 0,05

10

Por "cantidad efectiva" se entiende la cantidad necesaria para producir el nivel deseado de dulzor, a la vez que se reduce el nivel de azúcares hasta el grado deseado. Esto dependerá naturalmente de la naturaleza del producto y de cuánto dulzor se desea, por lo que no se pueden o no se deben establecer límites rígidos, pero en cada caso se puede determinar un nivel adecuado por un experto en la materia mediante experimentación de rutina. Sin limitación, y únicamente a modo de ilustración, las proporciones pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 ppm.

15

El compuesto 13 se puede utilizar conjuntamente con cualquier molécula aromatizante conocida, edulcorante y potenciador del dulzor, tal como naringina dihidrochalcona.

20

La descripción se ilustra adicionalmente a continuación mediante los siguientes ejemplos, que son simplemente a modo de ejemplo y que no pretenden de ningún modo limitar el alcance de la descripción.

Ejemplo 1: 1-(2-hidroxifenil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona

25

A una solución en agitación de 2-hidroxiacetofenona (2,19 g, 16,1 mmol) en EtOH (30 ml) a temperatura ambiente se añadió 6-metoxi-3-piridin-carboxaldehído (1,98 g, 14,4 mmol) y 10 ml de solución de KOH en agua (1,8 g, 32,1 mmol). La solución se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación, se añadió agua al matraz de reacción. La capa acuosa se acidificó a pH = 7 utilizando HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (EtOAc al 5%/Hex) para producir el sólido amarillo que se recrystalizó con EtOAc/hex caliente para producir 1,2 g de producto (32%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,83 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,91 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,52 (d, d, J = 6,9, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, d, J = 6,9, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

30

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,28, 165,72, 163,64, 149,47, 141,94, 136,61, 136,39, 129,50, 124,04, 119,94, 118,88, 118,84, 118,69, 111,74, 53,92.

35

HPLCMS (APCI+): m/z = 256,2.

En un matraz de base redonda de 100 ml, se mezclaron juntos 0,53 g de chalcona (2,08 mmol) y 90 mg de Pd/C al

10% (0,86 mmol) en una solución 20:10 ml de THF:MeOH. Se realizó la hidrogenación a presión atmosférica y se separó por filtración el catalizador. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano) para proporcionar 0,35 g (58%) del producto final. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,15 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, d, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 6,91 (d, d, *J* = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, d, d, *J* = 1,2, 7,5, 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 204,86, 163,00, 162,50, 146,22, 138,95, 136,43, 129,69, 128,63, 119,24, 118,95, 118,63, 110,67, 53,33, 39,74, 26,18.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 258,1.

10 **Ejemplo 2: 1-(2-hidroxifenil)-3-(6-metoxipiridin-2-il) propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,35 g (17,3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,13 g de 6-metoxi-2-piridincarboxaldehído (15,5 mmol) y 8 ml de NaOCH₃ al 25% en 70 ml de THF anhidro para producir 1,2 g (30%) de chalcona después de la purificación. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,15 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,01 (d, d, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,65 (d, d, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, d, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (d, d, *J* = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, d, *J* = 7,2, 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 194,32, 163,81, 163,66, 150,24, 143,26, 139,15, 136,52, 130,03, 123,57, 120,18, 119,71, 118,88, 118,58, 113,32, 53,33.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 256,0.

La hidrogenación de 1,52 g de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 1,25 g (82%) de dihidrochalcona después de la purificación en cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,39 (s, 1H), 7,83 (d, d, *J* = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 6,96 (d, d, *J* = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, d, *J* = 6,9, 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 205,86, 163,71, 162,43, 157,65, 138,79, 136,11, 129,99, 119,54, 118,83, 118,37, 115,34, 107,96, 52,95, 36,57, 31,39.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 258,1.

30 **Ejemplo 3: 1-(2-hidroxifenil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,39 g (17,6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,10 g de 2-metoxi-3-piridincarboxaldehído (15,3 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en 50 ml de THF anhidro para producir 2,35 g (60%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,85 (s, 1H), 8,24 (d, d, *J* = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,52 (d, d, *J* = 8,4, 8,7 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 4,12 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 194,06, 163,65, 162,40, 148,70, 139,84, 138,91, 136,36, 129,72, 122,69, 120,08, 118,83, 118,62, 118,23, 117,17, 53,88. HPLCMS (APCI+): *m/z* = 256,0.

La hidrogenación de 0,45 g de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,39 g (87%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,31 (s, 1H), 8,07 (d, d, *J* = 2,1, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, d, *J* = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,99 (d, d, *J* = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, d, *J* = 7,2, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, d, *J* = 5,1, 5,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 205,66, 162,47, 162,11, 144,87, 138,32, 136,28, 129,89, 123,11, 119,34, 118,87, 118,52, 116,82, 53,32, 37,57, 25,23.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 258,1.

Ejemplo 4: 1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metiltiazol-5-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,21g (16,3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,96 g de 4-metiltiazol-5-carboxaldehído (7,86 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en 50 ml de THF seco para producir 1,59 g (52%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, d, *J* = 0,9, 15,0 Hz, 1H), 7,82 (d, d, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, d, *J* = 1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,00 (d, d, *J* = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 192,60, 163,62, 157,68, 153,29, 136,66, 134,28, 132,96, 129,46, 129,03, 121,63, 119,71, 119,26, 118,93, 118,66, 15,82.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 246,1.

La hidrogenación de 0,48 g (1,96 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,15 g (27%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, d, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, d, d, *J* = 1,5, 7,2, 8,1 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 206,17, 163,24, 151,88, 149,84, 137,49, 132,31, 131,43, 120,82, 120,27, 119,05, 40,66, 21,40, 14,57. HPLCMS (APCI+): m/z = 248,0

Ejemplo 5: 1-(2-hidroxifenil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 1,85 g (13,6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,0 g de 6-(pirrolidin-1-il)nicotinaldehído (1,34 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en 50 ml de THF anhidro para producir 2,2 g (65%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,13 (bs, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, d, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, d, d, J = 1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,98 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, d, d, J = 0,9, 7,2, 8,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,49 (bs, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,18, 163,52, 157,88, 152,24, 143,78, 135,76, 135,03, 129,32, 120,21, 118,62, 118,46, 118,37, 114,49, 107,04, 46,97, 25,38.

HPLCMS (API-ES): m/z = 295,1.

La hidrogenación de 0,65 g (2,21 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,46 g (70%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,39-3,29 (m, 6H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 4H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 205,95, 161,92, 155,96, 146,25, 137,93, 135,92, 130,13, 123,17, 119,41, 118,77, 117,62, 106,91, 46,45, 39,55, 26,03, 25,02.

HPLCMS (API-ES): m/z = 297,2.

Ejemplo 6: 1-(2-hidroxifenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,24 g (16,5 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,65 g de 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (14,9 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en 50 ml de THF anhidro para producir 1,59 g (29%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,53 (s, 1H), 7,87 (d, d, J = 0,6, 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,05 (d, d, J = 0,6, 8,4 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,31 (d, J = 0,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,08, 170,59, 163,68, 159,84, 136,96, 132,03, 129,81, 126,62, 119,62, 119,02, 118,73, 99,99, 12,32. HPLCMS (APCI+): m/z = 230,1.

La hidrogenación de 0,61 g (2,66 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,69g (68%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (d, d, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, J = 1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,95 (bs, 1H), 3,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (bs, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 206,08, 171,14, 164,76, 163,23, 137,42, 131,41, 120,75, 120,26, 119,04, 102,77, 37,30, 21,21, 11,92.

HPLCMS (API-ES): m/z = 232,1.

Ejemplo 7: 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-3-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,36 g (17,3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,7 g de 3-piridin-carboxaldehído (15,9 mmol), y 9 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 2,05 g (57%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,66 (s, 1H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, d, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,43 (d, d, J = 5,1, 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, d, J = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, d, d, J = 1,2, 7,2, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,11, 163,70, 151,26, 149,97, 141,47, 136,75, 134,87, 130,49, 129,64, 123,86, 122,22, 119,81, 119,00, 118,77.

HPLCMS (APCI+): m/z = 226,1.

La hidrogenación de 0,62 g (2,76 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,31 g (50%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (d, d, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 7,91 (d, d, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, d, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, d, J = 5,1, 8,1 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 3,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 206,61, 163,27, 150,33, 147,81, 138,92, 138,43, 137,41, 131,49, 125,14, 120,80, 120,24, 119,04, 40,28, 27,94.

HPLCMS (API-ES): m/z = 228,1.

Ejemplo 8: 3-(furan-2-il)-1-(2-hidroxifenil)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,27 g (16,7 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,52 g de furan-2-carbaldehído (15,8 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 2,4 g (71%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,90 (s, 1H), 7,94 (d, d, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, J = 1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, d, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, d, J = 1,5, 3,3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,31, 163,57, 151,56, 145,41, 136,27, 131,11, 129,63, 120,08, 118,83, 118,54, 117,67, 117,06, 112,88.

HPLCMS (APCI+): m/z = 215,1.

La hidrogenación de 0,48 g (2,24 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,26 g (54%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 12,25 (s, 1H), 7,79 (d, d, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, d, d, J = 1,5, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, d, d, J = 1,2, 7,5, 8,4 Hz, 1H), 6,32-6,30 (m, 1H), 6,09-6,08 (m, 1H), 3,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 204,75, 162,44, 154,27, 141,26, 136,37, 129,83, 119,28, 118,96, 118,53, 110,36, 105,58, 36,56, 22,55.

HPLCMS (API-ES): m/z = 216,9.

20 **Ejemplo 9: 1-(2-hidroxifenil)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,15 g (15,8 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,8 g de 4-morfolinobenzaldehído (14,5 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 2,52 g (56%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,99 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,03 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,27, 163,58, 159,87, 151,09, 142,84, 136,03, 135,90, 129,38, 120,18, 120,13, 118,70, 118,59, 116,27, 106,44, 66,58, 45,09.

HPLCMS (APCI+): m/z = 311,2.

La hidrogenación de 0,341 g (1,10 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,44 g de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, d, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, d, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 6H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 205,19, 160,51, 157,95, 146,96, 137,79, 135,95, 130,68, 125,65, 120,35, 119,17, 117,60, 106,86, 65,93, 45,42, 25,68, 0,07.

HPLCMS (API-ES): m/z = 313,0.

40 **Ejemplo 10: 3-(4, 5-dimetilfuran-2-il)-1-(2-hidroxifenil)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,0 g (14,7 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,75g de 4,5-dimetilfuran-2-carbaldehído (14,1 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 1,71g (50%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,02 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, d, d, J = 1,2, 8,4, 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,29, 163,52, 152,60, 148,96, 135,91, 131,22, 129,56, 121,57, 120,22, 118,67, 118,46, 118,43, 115,20, 11,88, 9,68.

HPLCMS (APCI+): m/z = 243,1.

La hidrogenación de 1,06 g (4,38 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% produce la dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, d, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, d, d, J = 1,8, 7,2, 9,0 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 207,01, 163,31, 152,56, 146,67, 137,33, 131,50, 120,80, 120,18, 119,02, 115,46, 109,61, 37,88, 23,56, 11,10, 9,84.

HPLCMS (APCI+): m/z = 245,1.

55 **Ejemplo 11: 1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metiltiazol-2-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,27 g (16,7 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,0 g de 4-metiltiazol-2-carbaldehído (15,7 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 0,67g (17%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,67 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,53 (d, d, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 9s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, d, J = 7,5,

7,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,04, 163,65, 162,50, 155,71, 136,77, 135,40, 129,95, 123,40, 119,90, 118,99, 118,60, 117,52, 17,14.

HPLCMS (APCI+): m/z = 246,1.

5

La hidrogenación de 1,2 g (4,90 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,99 g (81%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,93 (d, d, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, d, d, J = 1,5, 7,5, 8,4 Hz, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

10 ¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 205,69, 171,34, 163,20, 153,11, 137,47, 131,42, 120,77, 120,29, 119,06, 114,50, 103,55, 38,87, 27,90, 16,65.

HPLCMS (API-ES): m/z = 248,0.

15 **Ejemplo 12: 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,08 g (15,3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,55 g de 2-piridin-carboxaldehído (14,5 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 1,4 g (43%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,76 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,06 (d, d, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,77 (d, d, d, J = 1,8, 7,5, 9,3, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H).

20

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 194,12, 163,66, 152,80, 150,21, 143,14, 137,00, 136,66, 130,28, 125,83, 124,67, 124,29, 120,10, 118,94, 118,51.

HPLCMS (APCI+): m/z = 226,1.

25

La hidrogenación de 1,22 g (4,44 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,57g (46%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, d, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, d, d, J = 1,8, 7,5, 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, d, d, J = 1,8, 8,7, 9,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, d, J = 5,7, 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

30

HPLCMS (API-ES): m/z = 228,0.

35 **Ejemplo 13: 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 2,26 g (16,6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,68 g de 4-piridin-carboxaldehído (15,7 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 1,02 g (29%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,56 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 7,90 (d, d, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,05 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, d, J = 7,2, 7,5 Hz, 1H).

35

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,08, 163,64, 150,62, 142,04, 141,70, 136,91, 129,74, 124,45, 122,06, 120,08, 119,05, 118,70.

40 HPLCMS (APCI+): m/z = 226,1.

La hidrogenación de 1,4 g (6,22 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,195 g (14%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,16 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 7,73 (d, d, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, d, d, J = 1,8, 7,5, 8,7 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, d, J = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, d, d, J = 1,2, 7,2, 8,1 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

45

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 204,18, 162,45, 149,93, 149,67, 136,55, 129,57, 123,77, 119,12, 119,00, 118,66, 38,40, 28,95.

HPLCMS (API-ES): m/z = 228,0.

50

50 **Ejemplo 14: 1-(2-hidroxifenil)-3-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)propan-1-ona.**

Se hicieron reaccionar 1,72 g (12,6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,0 g de 6-(piperidin-1-il)nicotinaldehído (10,5 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 1,41 g (43,5%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,80 (d, d, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,03 (d, d, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, d, d, J = 1,2, 7,2, 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 6H).

55

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 193,28, 163,55, 159,69, 151,69, 143,34, 135,84, 135,60, 129,35, 120,23, 118,79, 118,64, 118,53, 115,07, 106,47, 45,99, 25,61, 24,64.

60 HPLCMS (APCI+): m/z = 309,2.

La hidrogenación de 0,5 g (1,62 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,33 g (66%)

de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,97 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 7,88 (d, d, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,47-3,45 (m, 4H), 3,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 207,28, 163,33, 160,16, 147,92, 139,59, 137,34, 131,55, 126,46, 120,83, 120,20, 119,04, 109,25, 27,34, 26,57, 25,74.

HPLCMS (API-ES): *m/z* = 311,1.

Ejemplo 15: 1-(2-hidroxifenil)-3-(tiazol-2-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,29 g (16,8 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 1,8 g de tiazol-2-carbaldehído (15,9 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 0,254 g (27%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,62 (s, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,06 (d, d, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, d, d, *J* = 1,2, 7,2, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 192,97, 163,67, 163,45, 145,16, 136,89, 135,24, 129,91, 124,11, 122,33, 119,87, 119,06, 118,66.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 232,1.

La hidrogenación de 0,27 g (1,16 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 0,26 g (27%) de dihidrochalcona después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (d, d, *J* = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 205,56, 171,57, 163,11, 142,96, 137,58, 131,43, 120,68, 120,39, 120,37, 119,20, 38,37, 27,77.

HPLCMS (API-ES): *m/z* = 234,0.

Ejemplo 16: 3-(6-cloropiridin-3-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

Se hicieron reaccionar 2,08 g (15,3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 2,05 g de 6-cloronicotinaldehído (14,5 mmol), y 10 ml de NaOCH₃ al 25% en peso en 50 ml de THF anhidro para producir 0,55 g (15%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,61 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,90 (D, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,55 (d, d, d, *J* = 1,5, 7,2, 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, d, *J* = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, d, d, *J* = 1,2, 7,5, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 192,84, 163,72, 153,18, 149,97, 139,93, 137,06, 136,87, 129,61, 129,42, 124,69, 122,63, 119,71, 119,05, 118,80.

HPLCMS (APCI+): *m/z* = 260,1.

Ejemplo 17: 1-(2-hidroxi-4-(metoxi)fenil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona.

Se hicieron reaccionar 4,18 g (21,3 mmol) de 1-(2-hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil)etanona, 2,8 g de 6-metoxi-3-piridin-carboxaldehído (20,4 mmol), y 1,8 g (32,1 mmol) de KOH en 60 ml de EtOH y 20 ml de H₂O ml para producir 2,18 g (34%) de chalcona después de purificarse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13,27 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95-7,82 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,61 (d, d, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 191,62, 166,27, 165,56, 163,72, 149,14, 141,03, 136,65, 131,18, 124,21, 119,15, 114,88, 111,67, 108,26, 104,05, 94,08, 56,39, 53,92.

HPLCMS (API-ES): *m/z* = 316,0.

La hidrogenación de 1,78 g (5,65 mmol) de chalcona con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obtuvo 1,2 g (67%) de dihidrochalcona y 2-(1-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)propil)-5-(metoximetoxi)fenol después de purificarse en cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15%/hexano).

Dihidrochalcona: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,60 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, d, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, d, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 203,12, 165,00, 163,59, 162,91, 146,06, 139,06, 131,40, 128,79, 114,23, 110,66, 108,27, 103,79, 94,01, 91,26, 60,35, 56,35, 39,37, 26,39.

HPLCMS (API-ES): *m/z* = 318,0.

2-(1-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)propil)-5-(metoximetoxi)fenol: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, d, *J* = 0,6, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, d, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, d, *J* = 0,6, 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, d, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77 (d, d, *J* = 5,4, 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) δ 162,72, 157,96, 156,68, 145,82, 139,21, 129,37, 127,70, 121,17, 110,62, 107,62, 105,30, 94,42, 74,17, 56,00, 53,53, 38,31, 28,05.

HPLCMS (API-ES): *m/z* = 320,1.

Ejemplo 18: 1-(2,4-dihidroxiifenil-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona.

A una solución de 1-(2-hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona (1,62 g, 5,11 mmol) en CH₃CN (30 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota TFA (2 ml) y dos gotas de agua. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 N a la mezcla de reacción hasta pH = 7. Se extrajo la capa acuosa con 100 ml de EtOAc y se combinaron las capas orgánicas. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15%/Hexano) para producir 0,5 g (35%) de sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, d, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (d, d, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN(75,5 Hz, CD₃OD) δ 204,8, 166,4, 164,3, 147,1, 141,0, 133,6, 130,9, 114,1, 111,2, 109,1, 103,6, 54,1, 40,0, 27,6.

HPLCMS (APCI+): m/z = 274,3.

Ejemplo 19: 1-(2-hidroxi-4-((3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona.

A una solución de 1-(2, 4-dihidroxiifenil-3-6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona (0,234 g, 0,86 mmol) en KCl 1 N:NaHCO₃ 1 N 1:1 (10 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota bromuro de D-glucopiranosilo (0,7 g, 1,7 mmol, 10 ml en CH₂Cl₂ anhidro). La mezcla se puso a reflujo durante 24 horas bajo N₂. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con HCl 1 N, agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación con cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 35%/Hexano) proporcionó 0,25 g (48%) de dihidrochalcona con azúcares, la cual se desprotegió mediante NaOMe en MeOH a temperatura ambiente proporcionando 88 mg (49%) de producto final de dihidrochalcona glicosilada.

Intermedio A: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,63 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, d, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 6,85-6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, d, J = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,36-5,29 (m, 2H), 5,24-5,13 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

HPLCMS (APCI+): m/z = 604,0.

Producto final: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, d, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, d, J = 0,6, 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, d, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,4, 1H), 4,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,60 (d, d, J = 3,3, 9,6, Hz, 1H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,99 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

¹³C RMN (75,5 Hz, CD₃OD) δ 205,4, 165,7, 165,2, 164,4, 147,1, 140,9, 133,2, 130,8, 115,9, 111,2, 109,5, 105,1, 101,9, 77,1, 74,7, 72,1, 70,1, 62,3, 54,0, 40,3, 27,4. HPLCMS (ES+): m/z = 436,1.

Ejemplo 20: 1-(2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ona.

A una solución de 2,4-dihidroxiacetofenona (1,58 g, 10,4 mmol) en acetona anhidra (30 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (1,56 g, 27,8 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano. La solución se puso a reflujo durante 7 horas, a continuación se vertió sobre agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc 3 veces y se combinaron las capas orgánicas. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía obtuvo 0,36 g del intermedio A y 0,58 g del intermedio B.

En un matraz de base redonda de 100 mL, se trataron 0,36 g de intermedio A (1,80 mmol), 0,25 g de 6-metoxinicotinaldehído (1,80 mmol) en 10 ml de EtOH con 0,154 g de KOH (2,75 mmol) en 5 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y se vertió sobre agua. Se ajustó a pH = 7 mediante HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La chalcona (0,18 g, 0,57 mmol) se hidrógeno a continuación en THF:MeOH 2:1 con una cantidad catalítica de Pd/C al 10% obteniendo 0,15 g (83%) del producto final.

Intermedio A: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,6 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,37 (d, d, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,34 (d, d, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

HPLCMS (ES+): m/z = 196,9.

Intermedio B: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,6 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37-6,36 (m, 2H), 3,97 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

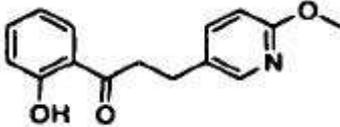
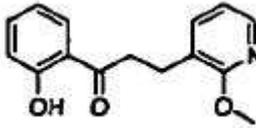
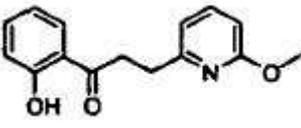
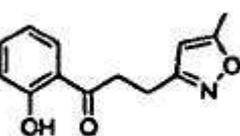
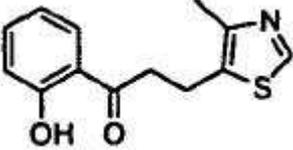
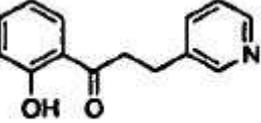
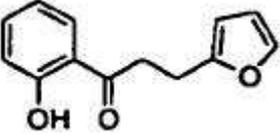
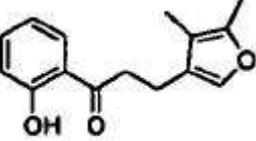
Producto final: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (d, $J = 0,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, d, $J = 2,4$, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, d, $J = 2,4$, 9,0 Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,93-3,85 (m, 5H), 3,31-3,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

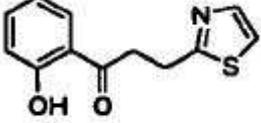
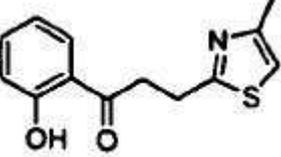
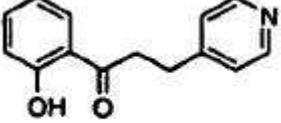
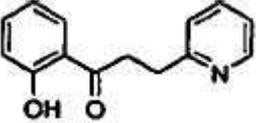
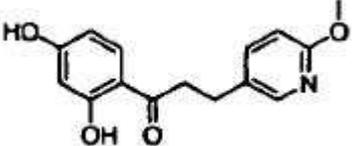
^{13}C RMN (75,5 Hz, CD_3OD) δ 205,1, 166,9, 166,2, 164,4, 147,1, 140,9, 133,2, 130,9, 114,8, 111,2, 108,7, 102,5, 70,9, 61,3, 54,0, 40,1, 27,5.

HPLCMS (ES+): $m/z = 318,0$.

Ejemplo 21

- 10 A continuación se muestran los datos de las pruebas del sabor de algunos compuestos. Las pruebas del sabor se realizaron por un panel de catadores experimentados.

Ejemplo	Estructura	Resultados del sabor en agua
1		5 ppm, dulce muy débil, 20 ppm débilmente dulce, 100 ppm dulce muy fuerte, gusto amargo débil
3		Dulce muy débil a 1 ppm, 10 ppm 50 ppm amargo, débilmente dulce y ardiente
2		Ligeramente dulce/amargo a 10 ppm, dulce, amargo, ligeramente afrutado a 100 ppm
6		0,1 ppm, ligeramente amargo, 1 ppm, ligeramente amargo, débilmente dulce, 10 ppm, caldoso, umami, jabonoso, irritante, ajo, 100 ppm, umami, amargo, jabonoso, ajo
4		0,1 a 1 ppm, petróleo, azufre, 10 ppm, dulce muy débil, caldoso, 100 ppm, dulce, caldoso, gaseoso, amargo, persistente
7		0,1 ppm, nada, 1 ppm, dulce muy débil, astringente, 10 ppm, ceroso, dulce retardado, astringente, 100 ppm, dulce débil, químico, amargo
8		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, jabón, dulce retardado, 1 ppm, jabón, umami, amargo, 10 ppm, aroma de regaliz, jabonoso, dulce débil, amargo, vegetal, terpeno, 100 ppm, amargo, aroma de regaliz, dulce débil, apio, umami, caldoso
10		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, floral, jabonoso, 1 ppm, floral, jabón, astringente, pino, 10 ppm, amargo débil, vegetal, pino, astringente, 100 ppm, ligeramente dulce, amargo, pino, vegetal, agrio

Ejemplo	Estructura	Resultados del sabor en agua
15		0,01 ppm, 0,1 ppm, regusto umami retardado, 1 ppm, plástico débil, jabón, umami, astringente, 10 ppm, astringente, umami fuerte, jabón débil, ligeramente amargo, 100 ppm, amargo, umami
11		0,01 ppm, nada, 0,1 ppm, amargo muy débil, 1 ppm, astringente, amargo, 10 ppm, amargo, astringente, 100 ppm, amargo, terpeno, dulce débil
13		0,01 ppm a 0,1 ppm, nada, 1 ppm, dulce débil, 10 ppm, dulce, 100 ppm, muy dulce, persistente en regaliz
12		1 ppm, umami, 10 ppm, gusto similar a umami elevado, 100 ppm, umami fuerte, ligeramente amargo
18		100 ppm, dulce

Ejemplo 22

5 Datos de evaluación del compuesto del ejemplo 13, que muestran cómo modifica un aroma en agua y en la aplicación. Fresa A = fresa caramelizada, Fresa B = fresa verde, Fresa C = fresa floral, Fresa D = fresa afrutada, Aroma de Vainilla A = aroma de vainilla, lechoso, cremoso:

ES 2 377 046 T3

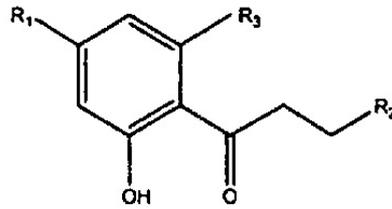
Aplicación	Aroma	Evaluación de un catador de aromas
agua	Fresa A al 0,2%	Verde, similar a caramelo, carácter moderado de lactona, podrido por demasiado maduro
agua	Fresa A al 0,2% + 20 ppm de compuesto 13	Carácter verde permanece pero más suave, carácter más dulce que elimina el borde similar a caramelo asociado con el aroma. El carácter es más jugoso y más de una fresa y crema con algunas notas apagadas de plástico
agua	Fresa B al 0,2%	Fresa ligeramente verde
agua	Fresa B al 0,2% + 20 ppm del compuesto 13	Más dulce, menos verde, más a mermelada, nota similar a maltol, algunas notas apagadas de plástico.
agua	Fresa C al 0,2%	Ligeramente verde, floral, fresa similar a kool-aid.
agua	Fresa C al 0,2% + 20 ppm del compuesto 13	Menos verde, menos floral, nota de caramelo de azúcar quemado, se intensifica el carácter de fresa y el carácter similar a cumarina.
agua	Aroma A potenciador del dulzor en Bebida de Tipo Uva con reducción de azúcar al 25%	Carácter de uva dulce, se suprimió parte del perfil medio ácido, no se observa un carácter dulce persistente en el objetivo
agua	Aroma A potenciador del dulzor + 5 ppm de compuesto 13 en Bebida de Tipo Uva con reducción de azúcar al 25%	Carácter de uva dulce con el medio ácido recuperado, carácter dulce potenciado sin persistencia, más de un final súbito parecido a azúcar en el perfil del aroma.
Helado de vainilla, helado con 8% de grasa vegetal	Aroma de vainilla A al 0,5%	A vainilla, lechoso, cremoso.
Helado de vainilla, helado con 8% de grasa vegetal	Aroma de vainilla A al 0,5% + 10 ppm del compuesto 13	Cremoso, a vainilla, dulce, ligeramente cocinado.
Helado de vainilla, helado con 8% de grasa vegetal	Aroma de vainilla A al 0,5% + 15 ppm del compuesto 13	Cremoso, dulce, a vainilla, regusto de vainilla dulce persistente.
Helado de vainilla, helado con 8% de grasa vegetal	Aroma de vainilla A al 0,5% + 30 ppm del compuesto 13	Dulce, a vainilla, regusto de vainilla dulce persistente.
Yogur de fresa con 3% de grasa, 7% de azúcar	Aroma de fresa D al 0,1%	Afrutado, verde, fresco, a mermelada, floral.
Yogur de fresa con 3% de grasa, 7% de azúcar	Aroma de fresa D al 0,1% + 10% ppm del compuesto 13	Afrutado, ligeramente fermentado, caramelizado, verde.
Yogur de fresa con 3% de grasa, 7% de azúcar	Aroma de fresa D al 0,1% + 25% ppm del compuesto 13	Afrutado, dulce, fermentado, caramelizado, similar a manzana.
Yogur de fresa con 3% de grasa, 7% de azúcar	Aroma de fresa D al 0,1% + 50% ppm del compuesto 13	Fermentado, dulce, tostado, caramelizado, plátano demasiado maduro.

ES 2 377 046 T3

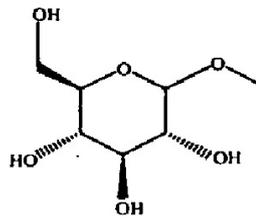
Aplicación	Aroma	Evaluación del panel
agua	Azúcar al 7% + 20 ppm del compuesto 13	Más dulce que el azúcar al 7%; poco floral, carácter dulce ligero más duradero, retorno ligeramente retardado, más dulce que el 7% con una aparición retardada
agua	Azúcar al 7% + 50 ppm del compuesto 13	Más dulce que el anterior, muy cerca de azúcar al 9%, solamente presenta una diferencia muy pequeña, ligeramente a plástico.
agua	Azúcar al 7% con 0,105% de ácido cítrico + 20 ppm del compuesto 13	Más dulce que el control, no afecta a acidez, retorno agradable, notas tostadas más dulces, algodón de azúcar.
agua	Azúcar al 7% con 0,105% de ácido cítrico + 50 ppm del compuesto 13	Más dulce que la muestra con 20 ppm, rancio, limpio, no muy persistente.
leche al 2%	20 ppm del compuesto 13	Ligero cambio en el perfil, más dulce que el control (leche al 2%)
cereal	Azúcar reducido al 50% + 20 ppm del compuesto 13	No persistente, notas más tostadas, tostado, más dulce que el control.
cereal	Azúcar reducido al 50% + 50 ppm del compuesto 13	Más dulce que el control reducido al 50%, mejor rendimiento, más dulce que con 20 ppm, posible nota apagada ligera, cercano al objetivo.
cereal	Azúcar reducido al 50% + 20 ppm del compuesto 13 + 100 ppm de Aroma B dulce	Agradable, funciona bien, más cercano al gusto del azúcar, claramente más dulce que reducido al 50%. Más dulce, cercano al objetivo, dulzor tardío más elevado y dulzor más duradero que el anterior.

REIVINDICACIONES

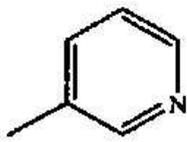
1. Método para conferir un aroma a una composición adaptada para ser administrada de forma oral, que comprende añadir dicho producto, como mínimo, un compuesto, incluyendo las sales del mismo, seleccionado de los compuestos de la fórmula:



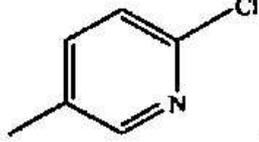
en la que R₁ comprende H, OH, O(CH₂)₂OH, OCH₂OCH₃, o



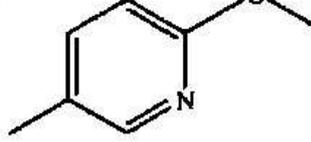
en la que R₂ comprende un grupo heterocíclico seleccionado entre:



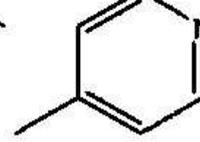
(i)



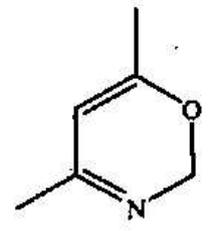
(ii)



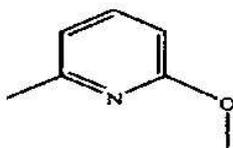
(iii)



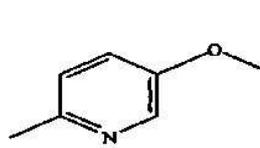
(iv)



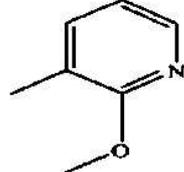
(v)



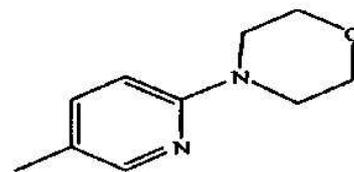
(vi)



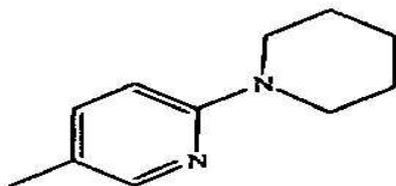
(vii)



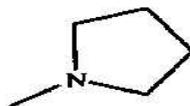
(viii)



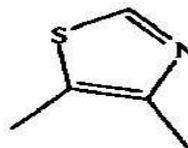
(ix)



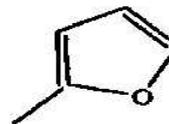
(x)



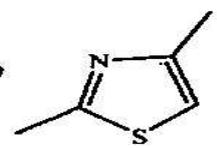
(xi)



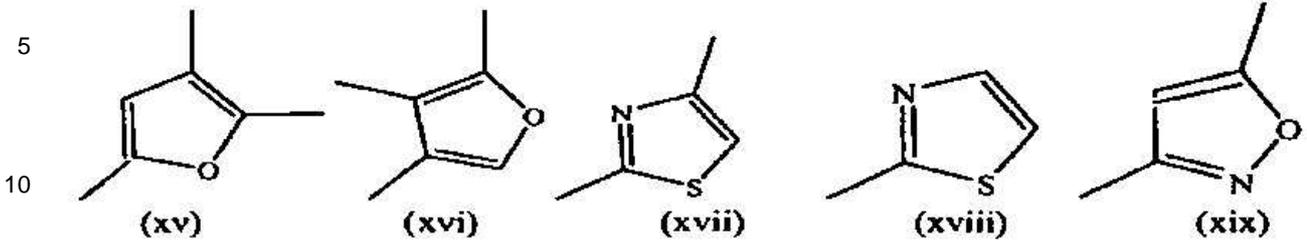
(xii)



(xiii)



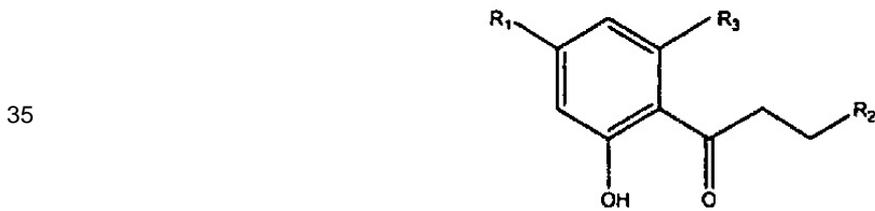
(xiv)



25 y en la que R_3 comprende H ó OH.

2. Método, según la reivindicación 1, en el que R_2 se selecciona de los grupos (iii), (iv), (vii), (viii), (xiii), (xvii) y (xviii).

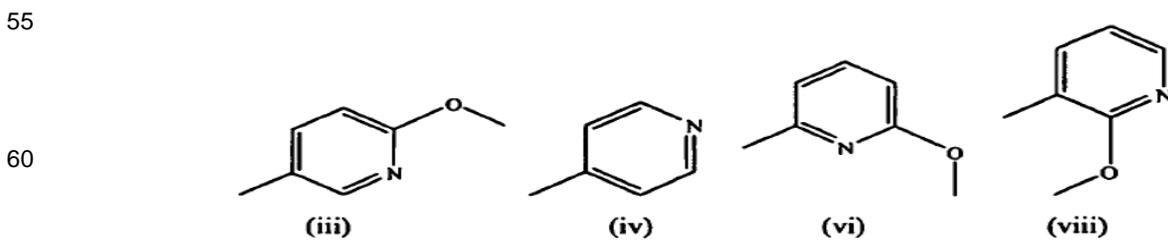
30 3. Compuesto, incluyendo sales del mismo, de la fórmula:

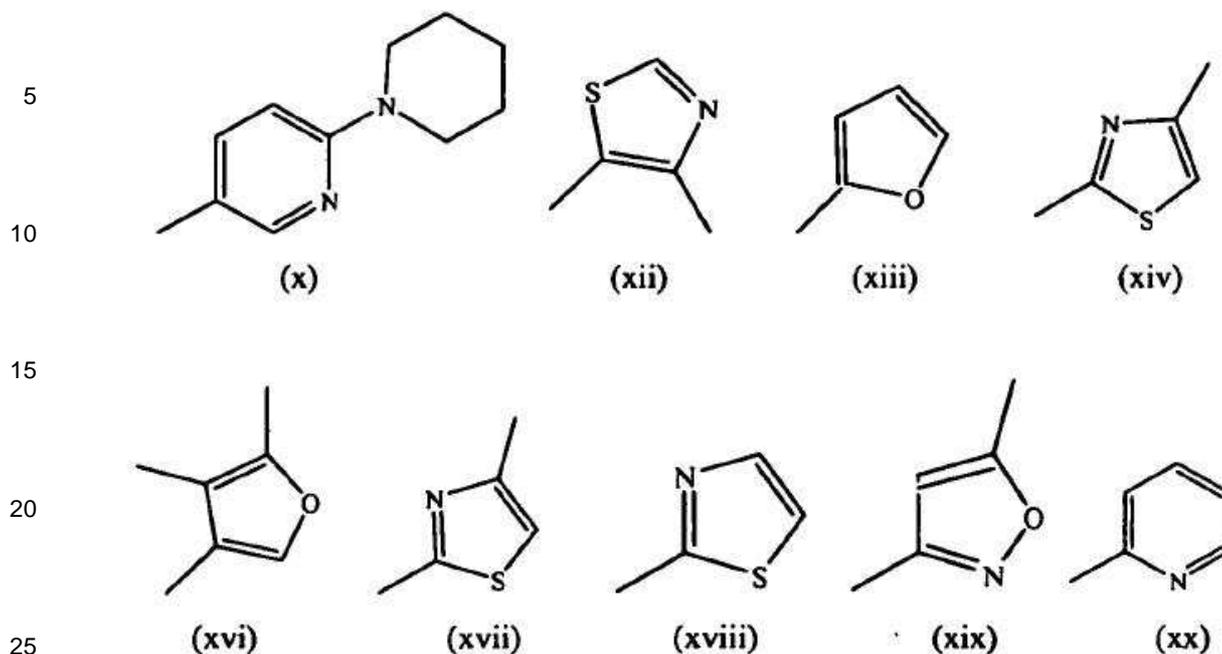


40 en la que R_1 comprende H, OH, $O(CH_2)_2OH$, OCH_2OCH_3 , o



en la que R_2 comprende un grupo seleccionado entre:





y en la que R_3 comprende H ó OH;
de manera que

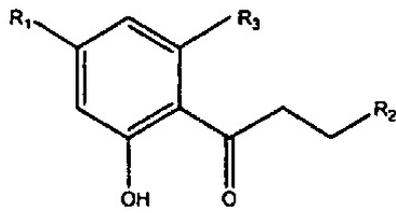
- 30 (a) cuando R_1 comprende H, R_2 se selecciona del grupo que comprende los grupos (iii), (iv), (vi), (viii), (x), (xii), (xiii), (xiv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix) y (xx);
- (b) cuando R_1 comprende OH, R_2 comprende el grupo (iii) o (iv);
- 35 (c) cuando R_1 comprende $-OCH_2OCH_3$, R_2 comprende el grupo (iii) o (iv);
- (d) cuando R_1 comprende



- 50 R_2 comprende el grupo (iii) o (iv); y
- (e) cuando R_1 comprende $-OCH_2CH_2OH$, R_2 comprende el grupo (iii).

4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto comprende 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona.
- 55 5. Método de reducción del contenido de edulcorante natural o artificial de un producto de consumo que contiene edulcorante, manteniendo a la vez el dulzor, que comprende añadir una cantidad potenciadora del dulzor de 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona a dicho producto.
- 60 6. Método, según la reivindicación 5, que comprende añadir dicha 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona y, como mínimo, otro compuesto potenciador del dulzor a dicho producto.
7. Producto para ser administrado de forma oral que comprende, como mínimo, un compuesto que proporciona un aroma, incluyendo sales del mismo, de la fórmula:

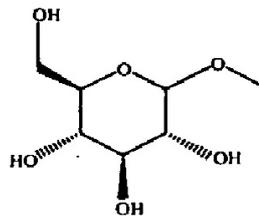
5



10

en la que R_1 comprende H, OH, $O(CH_2)_2OH$, OCH_2OCH_3 , o

15

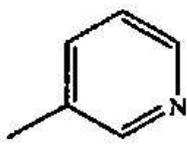


20

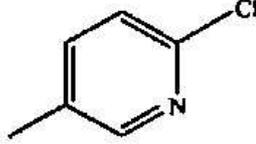
en la que R_2 comprende un grupo heterocíclico seleccionado entre:

25

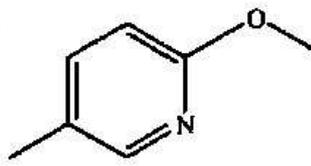
30



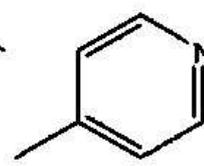
(i)



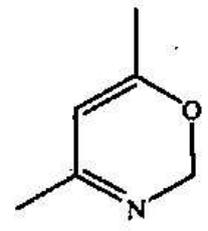
(ii)



(iii)



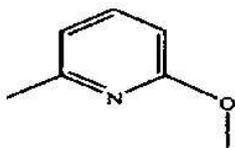
(iv)



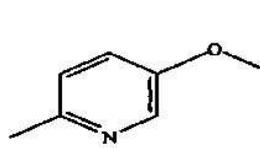
(v)

35

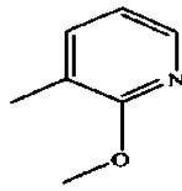
40



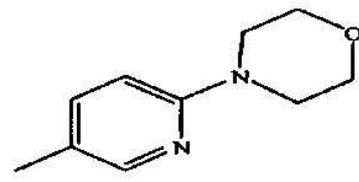
(vi)



(vii)



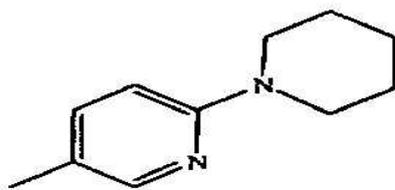
(viii)



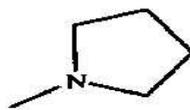
(ix)

45

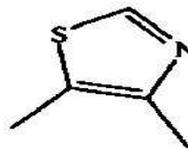
50



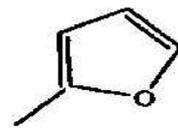
(x)



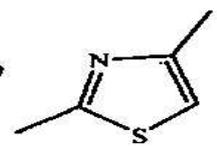
(xi)



(xii)



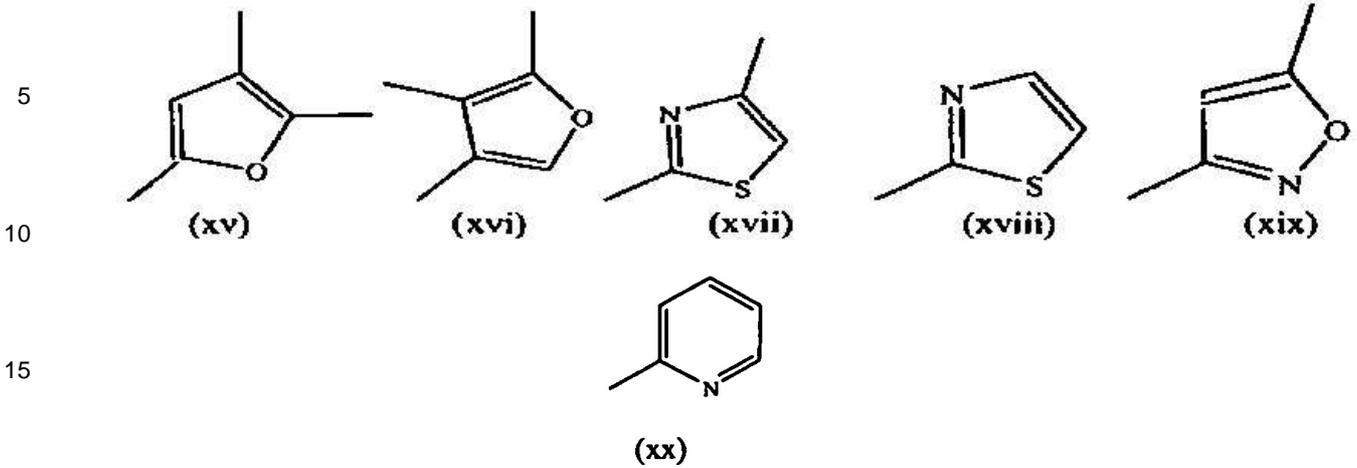
(xiii)



(xiv)

55

60



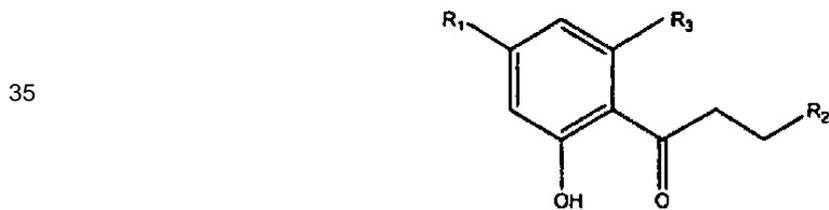
20 y en la que R_3 comprende H ó OH;

8. Producto para ser administrado de forma oral, según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto que proporciona un aroma comprende 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona.

25 9. Producto para ser administrado de forma oral, según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto que proporciona un aroma comprende 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona y, como mínimo, otro compuesto potenciador del dulzor.

30 10. Producto de consumo que contiene un edulcorante, que comprende:

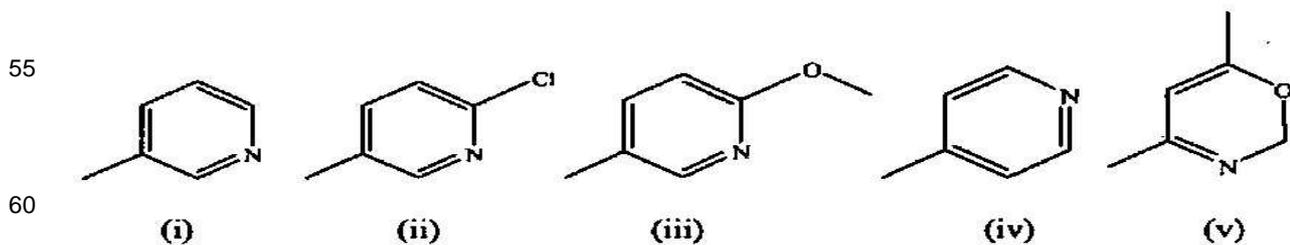
como mínimo, un compuesto que proporciona un aroma, incluyendo sales del mismo, de la fórmula:

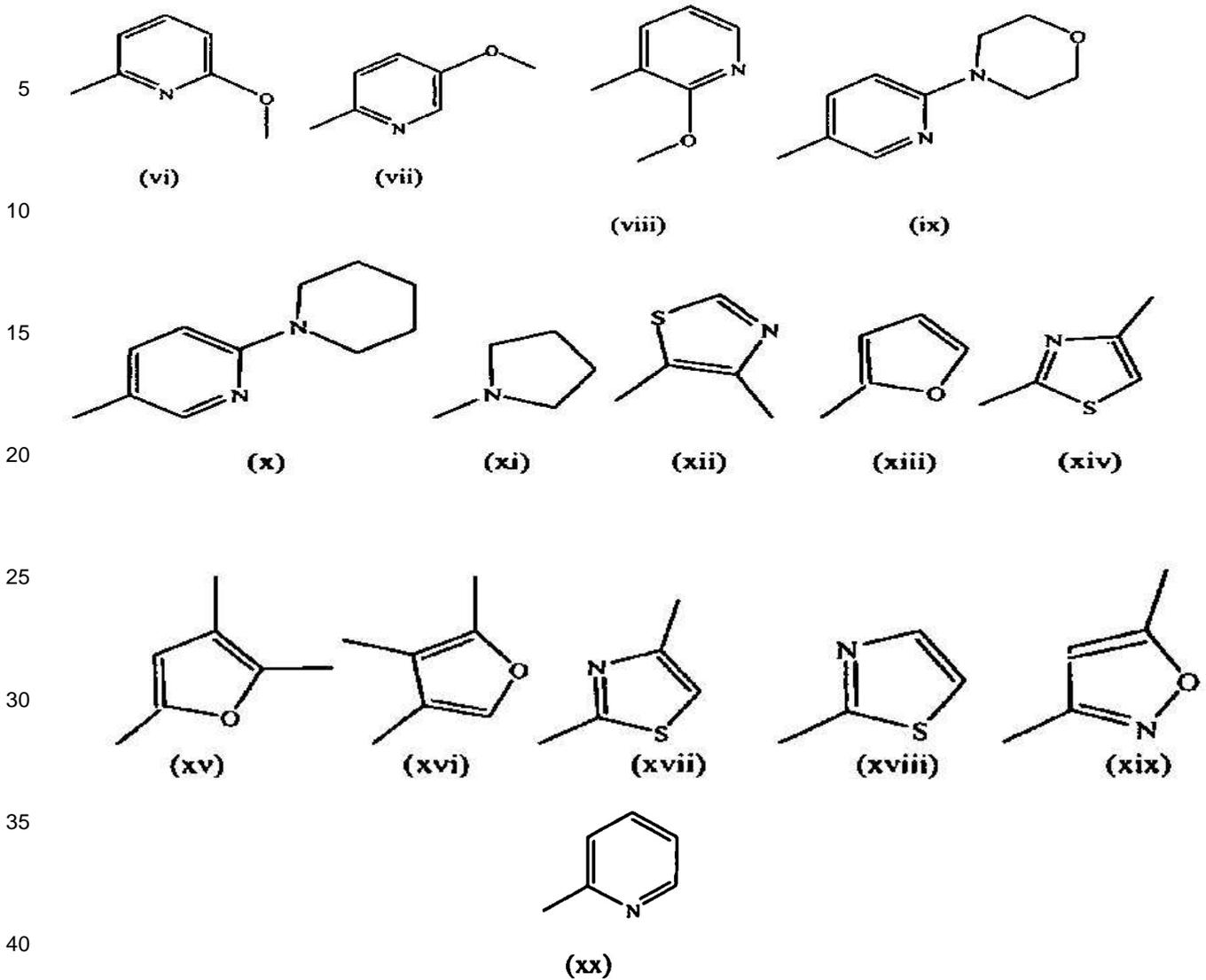


40 en la que R_1 comprende H, OH, $O(CH_2)_2OH$, OCH_2OCH_3 , o



50 en la que R_2 comprende un grupo heterocíclico seleccionado entre:





y en la que R₃ comprende H ó OH;

45 11. Producto de consumo que contiene un edulcorante, según la reivindicación 10, en el que dicho compuesto que proporciona un aroma comprende 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona.

12. Producto de consumo que contiene un edulcorante, según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto que proporciona un aroma comprende 1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona y, como mínimo, otro compuesto
50 potenciador del dulce.