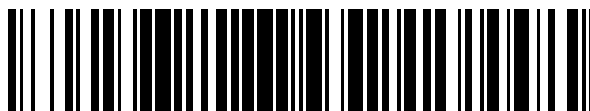


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 953**

51 Int. Cl.:
C07C 233/09 (2006.01) **A61Q 11/00** (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01) **A23G 4/06** (2006.01)
A23L 1/226 (2006.01) **A23G 3/34** (2006.01)
A23L 2/56 (2006.01)
A01N 37/18 (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
C11B 9/00 (2006.01)
A01N 65/00 (2009.01)
A61K 8/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08075120 .9**
 96 Fecha de presentación: **01.10.2004**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1927587**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Dienamidas conjugadas, métodos de preparación de las mismas, composiciones que las contienen y usos de las mismas**

30 Prioridad:
03.10.2003 US 678558
17.08.2004 US 919631

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

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

72 Inventor/es:
**John, V. Thumplasseril;
Eckert, Markus A.;
Dewis, Mark L.;
Colstee, Jan Herman y
Da Costa, Neil C.**

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 377 953 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

Dienamidas conjugadas, métodos de preparación de las mismas, composiciones que las contienen y usos de las mismas.

5

Campo de la invención

Mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁, obtenibles sintéticamente o a partir de una especie de Piper seca, molida, *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides*, que tiene sabor y atributos sensoriales beneficiosos en la cavidad bucal y sobre la piel.

10

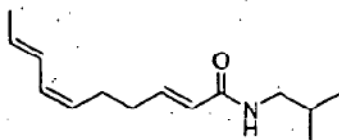
Antecedentes de la invención

Se conoce la presencia de derivados dien- y trienamidas de C₁₀ y C₁₂ en una amplia variedad de productos vegetales y el uso de los mismos para impartir sabor y/o un hormigueo y/o sensaciones de calentamiento en la cavidad bucal y sobre la piel cuando se usan en artículos comestibles, chicle, productos de cuidado bucal, productos para el cuidado del cabello, colonias, productos cosméticos tópicos o productos medicinales. También se divulga que tales derivados dien- y trienamidas de C₁₀ y C₁₂ muestran actividad biológica, más notablemente actividad antibacteriana, antifúngica e insecticida. Los compuestos más significativos que son miembros del género: "derivados dien- y trienamidas de C₁₀ y C₁₂" son los divulgados como sigue:

15

20

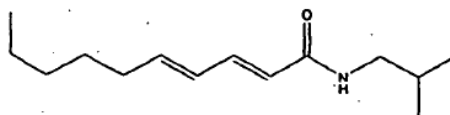
Espilantol o afinina que tiene la estructura:



25

cuyo uso en el cuidado bucal, cuidado de la piel y productos medicinales se divulga en Nakanatsu et al., Solicitud de patente europea publicada EP 1.121.927 A2.

La pelitorina, N-isobutil-2,4-decadienamida que tiene la estructura:



30

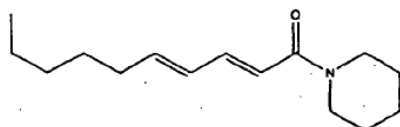
se describe en Biochemical Systematics and Ecology, Vol. 28 (2000), páginas 1019-1021 como que produce una sensación de entumecimiento en la cavidad bucal.

Iieremida A (N-pirrolidil-2,4-decadienamida) que tiene la estructura:



35

Iieremida B (N-piperidil-2,4-decadienamida) que tiene la estructura:



40

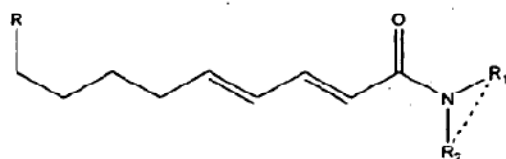
Se divulgan piperina (N-piperidil-5(3,4-metilendioxifenil)-2,4-pentadienamida) y N-isobutil-2,4-dodecadienamida como constituyentes del tallo de *Piper guineense* por Adesina et al., en "GC/MS Investigations of the minor constituents of *Piper guineense* stem", Pharmazie 57 (2002)9, páginas 622-627. En la introducción del artículo de Adesina se indica que: "se han usado hojas y frutos de... *Piper guineense* Schumm and Thonn, Piperecea... como condimentos, saborizantes y en general como especias en alimentos. El sabor picante penetrante del fruto ha contribuido a su aceptabilidad y uso en algunas preparaciones de alimentos y fármacos".

La piperina, N-piperidil-5(3,4-metilendioxfenil)-2,4-pentadienamida, también se divulga en la patente en EE UU 6.365.601 como que es extraíble de los frutos de especies de Piper, incluyendo *Piper longum*, donde está presente a una concentración del 4,5%. También se indica que la correspondiente 2,4-heptadienamida es extraíble del fruto de Piper longum por Das et al., "One New and Two Rare Alkamides from Two Samples of the Fruits of *Piper longum*", Natural Product Sciences, 4(1):23-25(1998).

Sin embargo, nada mostrado en la técnica anterior divulga mezclas de cuatro o más E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁, particularmente a alta concentración, por ejemplo, entre el 3% y el 100%, mezclas que son útiles por su sabor y atributos sensoriales beneficiosos en la cavidad bucal y sobre la piel. Además, nada en la técnica anterior divulga tales mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ como extraíbles del fruto seco molido de las especies de Piper, *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides*.

Compendio de la invención

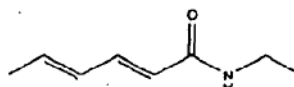
La invención se dirige a mezclas de al menos cuatro E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁, cada alcadienamida se define según la estructura:



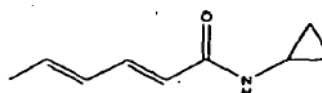
en donde R representa n-alkilo de C₁-C₂; R₁ es 2-metil-1-propilo y R₂ es hidrógeno, o R₁ y R₂ tomados juntos es un grupo que tiene la fórmula -(CH₂)_n- en donde n es 4 o 5.

En otra forma de realización de la presente invención es el descubrimiento de los siguientes compuestos nuevos y mezclas de los mismos y su utilidad para aumentar, potenciar o impartir un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana:

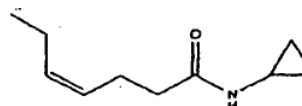
N-etil E2,E4-hexadienamida



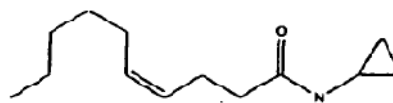
N-ciclopropil E2,E4-hexadienamida



N-ciclopropil Z4-heptenamida



N-ciclopropil Z4-decenamida

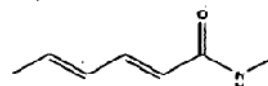


N-ciclopropil Z3-decenamida

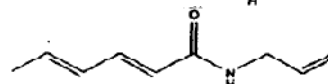


Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de los nuevos compuestos anteriores así como de los siguientes compuestos para aumentar, potenciar o impartir un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana mediante el uso de una cantidad eficaz de los siguientes y mezclas de estos compuestos:

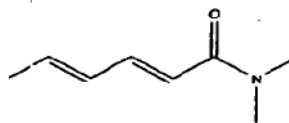
N-metil E2,E4-hexadienamida



N-ailil E2,E4-hexadienamida



N-dimetil E2,E4-hexadienamida



Las mezclas de la invención son útiles para aumentar, potenciar o impartir un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana. El término “efecto quemestético” se define en el presente documento para que signifique las sensaciones, hormigueo, calentamiento y salivación en la cavidad bucal, incluyendo labios y hormigueo y calentamiento en la epidermis humana. Por tanto, las mezclas de la invención son útiles en tales materiales como composiciones de perfume, artículos perfumados, incluyendo cosméticos, jabones, detergentes y composiciones de fragancia fina, artículos comestibles, chicles, bebidas no alcohólicas, bebidas alcohólicas, productos de cuidado bucal tales como colutorios, dentífricos, gotas para la tos, jarabes para la tos y pastillas para la garganta, y productos para el cuidado de la piel incluyendo cremas y lociones para la piel y productos de cuidado capilar incluyendo composiciones anticasma y champús.

Las mezclas de la invención se denominan de aquí en adelante “mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁”.

Las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención se pueden obtener por medio de (a) extracción de una de las especies de Piper, *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides*, (b) síntesis formadora de producto natural o (c) síntesis formadora de producto sintético. Por tanto, la invención también se dirige a tales procesos de formación de mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁.

Además, la invención se dirige a un proceso para aumentar, potenciar o impartir un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana que comprende el paso de mezclar con dicho material consumible y/o introducir en la cavidad bucal y/o aplicar sobre dicha epidermis humana una concentración y cantidad de una o más de dichas mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ que producen un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano.

25 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un organigrama de bloques esquemático que muestra el proceso por el que se obtienen las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención por medio de extracción de una de las especies de *Piper*, *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides*.

La figura 2 es una parte de CG-espectro de masa del extracto preparado según el proceso por el que se obtienen las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención por medio de extracción de la especie de *Piper*, *Piper longum* Linn.

La figura 3 es una parte de CG-espectro de masa del extracto preparado según el proceso por el que se obtienen las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención por medio de extracción de la especie de *Piper*, *Piper peepuloides*.

La figura 4 es un conjunto de gráficos de barras comparativos que muestran (a) valoración para gusto en una escala de 1 a 9; (b) valoración para intensidad en una escala de 1-9 y (c) duración en minutos para (i) extractos de *Piper longum* Linn y *Piper peepuloides* que contienen varias concentraciones de mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención, (ii) pelitorina y (iii) otras sustancias perceptibles.

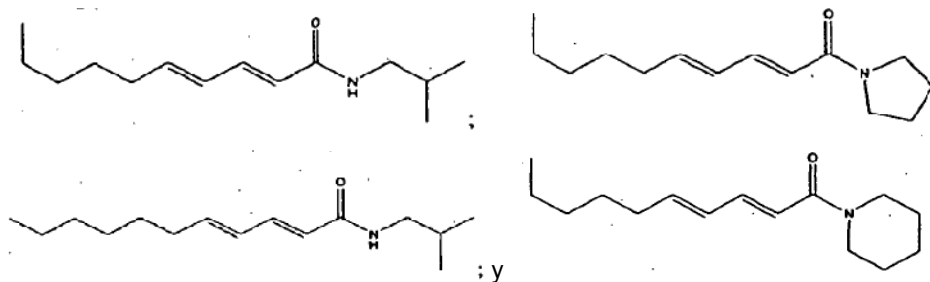
La figura 5 es un conjunto de gráficos de barras que indican la duración en minutos para (i) extractos de *Piper longum* Linn y *Piper peepuloides* que contienen varias concentraciones de mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención, (ii) pelitorina y (iii) otras sustancias perceptibles.

Descripción detallada de la invención

Las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención preferiblemente se utilizan en la práctica de la invención en concentraciones desde el 3% hasta el 100% en peso del producto en el que se emplean las mezclas. Además, las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención preferiblemente incluyen los componentes:

- 55 i. N-isobutil-E2,E4-decadienamida;
- ii. N-isobutil-E2,E4-undecadienamida;
- iii. N-pirolidil-E2,E4-decadienamida; y
- iv. N-piperidil-E2,E4-decadienamida

60 que tienen las estructuras:



5 Cuando se obtienen las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención por medio de extracción de una de las especies de *Piper*, *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides*, el proceso empleado comprende los pasos de:

- 10 i. moler frutos secos de al menos un miembro de las especies de *Piper* seleccionado del grupo que consiste en *Piper longum* Linn y *Piper peepuloides* para formar un polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo desde 300 micrómetros hasta 800 micrómetros;
- 15 ii. proporcionar un extractor equipado con placas extractoras porosas, preferiblemente un percolador que tiene cestos equipados con tamices;
- iii. colocar porciones del polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido en cada una de dichas placas extractoras porosas;
- 15 iv. poner en contacto íntimamente el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido soportado de esta manera con una primera cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante tal como n-hexano a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 2,75:1 hasta 3,25:1 formándose de esta manera un primer extracto y polvo de *Piper longum* Linn molido inicialmente extraído;
- 20 v. retirar dicho primer extracto del extractor;
- vi. poner en contacto el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido inicialmente extraído con una segunda cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante, por ejemplo n-hexano a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 1,75:1 hasta 2,25:1 formándose de esta manera un segundo extracto y polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido doblemente extraído;
- 25 vii. retirar dicho segundo extracto del extractor;
- viii. poner en contacto el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido doblemente extraído con una tercera cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante, por ejemplo n-hexano a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 0,75:1 hasta 1,25:1 formándose de esta manera un tercer extracto y polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido triplemente extraído;
- 30 ix. retirar dicho tercer extracto del extractor;
- x. combinar dicho primer extracto, dicho segundo extracto y dicho tercer extracto formando de esta manera un extracto combinado;
- 35 xi. someter el extracto combinado resultante a la operación unitaria de evaporación lo que forma así un extracto concentrado; y
- xii. opcionalmente, destilar fraccionalmente el extracto concentrado resultante a una temperatura de vapor en el intervalo desde 55°C hasta 76°C, una temperatura de líquido en el intervalo desde 109°C hasta 203°C y una presión en el intervalo de 4 kPa hasta 8 kPa (de 30 mm de Hg hasta 60 mm de Hg) formando de esta manera un destilado.

40 Las variaciones preferidas del proceso descrito anteriormente son como sigue:

- 45 (a) el extracto concentrado formado como resultado de llevar a cabo el paso xi se extrae con etanol acuoso al 95% y el extracto de etanol resultante se somete a la operación unitaria de evaporación formándose de esta manera un extracto concentrado;
- (b) el solvente de extracción circulante es etanol acuoso al 95% y el paso de destilación fraccional opcional, xii, no se lleva a cabo; y
- 50 (c) el solvente de extracción circulante es etanol acuoso al 95% e inmediatamente después de llevar a cabo la operación unitaria de evaporación, paso xi, el extracto concentrado se extrae con n-hexano formándose de esta manera un cuarto extracto; el cuarto extracto de n-hexano se somete a la operación unitaria de evaporación formándose de esta manera un extracto concentrado y el extracto así concentrado se destila fraccionalmente a una temperatura de vapor en el intervalo desde 55°C hasta 76°C, una temperatura de líquido en el intervalo desde 109°C hasta 203°C y una presión en el intervalo de 4 kPa hasta 8 kPa (de 30 mm de Hg hasta 60 mm de Hg) formando de esta manera un destilado.

55 Además, el proceso mencionado anteriormente también puede comprender el paso adicional de mezclar el extracto, cuando no se emplea el paso de destilación, o destilado resultante con un diluyente de grado alimentario.

Cuando los componentes de la mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención se obtienen por medio de síntesis de formación de producto natural, el proceso empleado comprende los pasos de:

- 5 i. formar una amina natural seleccionada del grupo que consiste en isobutilamina, piperidina y pirrolidina;
- ii. formar una sal ácida de amina natural de la misma;
- iii. opcionalmente neutralizar la sal de amina resultante para formar la amina correspondiente;
- iv. proporcionar un E2,E4-dienal natural seleccionado del grupo que consiste en E2,E4-decadienal y E2,E4-undecadienal;
- 10 v. oxidar al aire u oxidar microbiológicamente el E2,E4-dienal resultante formando de esta manera el correspondiente ácido E2,E4-dienoico;
- vi. esterificar el ácido E2,E4-dienoico resultante con un alcohol natural o glicerol natural formando de esta manera el correspondiente éster del ácido E2,E4-dienoico;
- vii. hacer reaccionar el éster del ácido E2,E4-dienoico resultante con la sal de amina natural formada en el paso ii o la amina natural formada en el paso iii en presencia de una enzima formadora de éster, tal como lipasa; y
- 15 viii. recuperar la amida resultante.

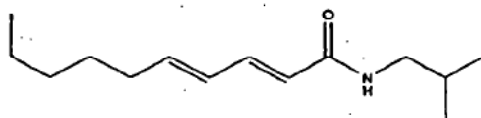
Las amidas resultantes individuales se mezclan luego entre sí formando de esta manera la mezcla de componentes E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención.

20 En el proceso descrito anteriormente, cuando la amina inicialmente formada es isobutilamina, preferiblemente se produce haciendo reaccionar valina natural con una cetona aromática o aldehído aromático natural para formar una imina ácido carboxílico; isomerización y descarboxilación de la imina ácido carboxílico resultante para formar una imina descarboxilada; hidrólisis de la imina descarboxilada resultante a un pH desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 3,5 formando de esta manera la sal de isobutilamina natural.

25 Preferiblemente, el paso de esterificación vi. anterior del ácido E2,E4-dienoico se lleva a cabo con etanol natural.

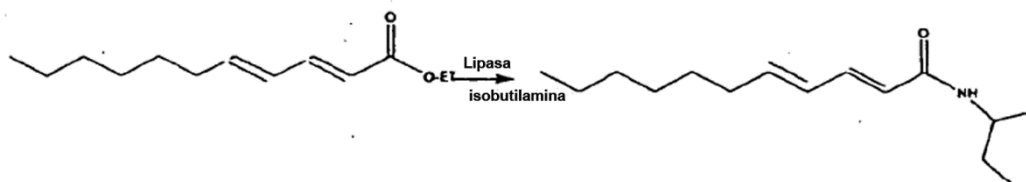
Por tanto, por ejemplo, según el proceso genérico descrito anteriormente, el proceso específico para la producción de N-isobutil-E2,E4-decadienamida natural que tiene la estructura:

30



comprende los pasos de:

- 35 i. formar sal ácida de isobutilamina natural por (a) reacción de valina natural con anisaldehído natural para formar una imina; (b) isomerización de la imina y efectuar descarboxilación de la misma formando de esta manera una imina descarboxilada; y (c) efectuar hidrólisis ácida de la imina descarboxilada formando de esta manera la sal ácida de isobutilamina; y (d) opcionalmente neutralizar la sal ácida de isobutilamina para formar isobutilamina;
- 40 ii. formar 2E,4E-decadienoato de etilo natural por (a) isomerización térmica de 2Z,4E-decadienoato de etilo; (b) oxidación al aire de 2E,4E-decadienal natural en mezcla con etanol; o (c) oxidación microbiológica de 2E,4E-decadienal natural;
- 45 iii. hacer reaccionar el 2E,4E-decadienoato de etilo resultante con isobutilamina natural o sal de la misma en presencia de una enzima de esterificación siendo la relación molar de decadienoato:amina o sal de misma desde 1:1 hasta 3:1 a una temperatura desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 80°C durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 100 horas según la reacción:

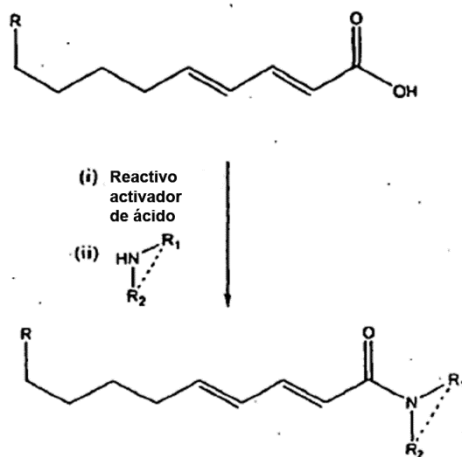


y

- 50 iv. recuperar la N-isobutil-E2,E4-decadienamida natural resultante.

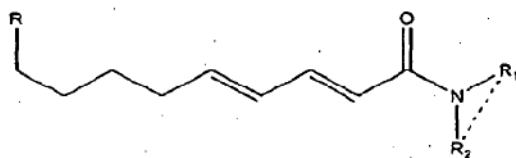
Cuando los componentes de la mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención se obtienen por medio de síntesis de formación de producto sintético, el proceso empleado comprende los pasos de disolver un ácido E2,E4-dienoico seleccionado del grupo que consiste en ácido E2,E4-decadienoico y ácido E2,E4-undecadienoico en un solvente compatible formando de esta manera una solución de ácido E2,E4-dienoico; mezclar la solución de

5 ácido E2,E4-dienoico resultante con desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 equivalentes de un reactivo activador de ácido seleccionado del grupo que consiste en un haloformato de alquilo inferior, una azodicarbodiimida N,N'-dialifática o cicloalifática y un dihalooxalato a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 20°C formando de esta manera un intermedio; enfriar la solución que contiene el intermedio resultante a una temperatura en intervalo desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente +10°C y, cuando se usa como reactivo el haloformato de alquilo inferior o el dihalooxalato, mezclar con los mismos una trialkilamina inferior mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de +10°C; después envejecer el producto que contiene el intermedio resultante en condiciones ambientales durante un periodo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 horas, según la reacción:



10 filtrar el producto resultante; separar el filtrado resultante y enfriar el filtrado resultante a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente -5°C hasta +5°C; mezclar el filtrado enfriado resultante con desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 equivalentes de una amina seleccionada del grupo que consiste en isobutilamina, piperidina y pirrolidina en condiciones ambientales efectuando de esta manera una reacción de amidación, y formando así una amida definida según la estructura:

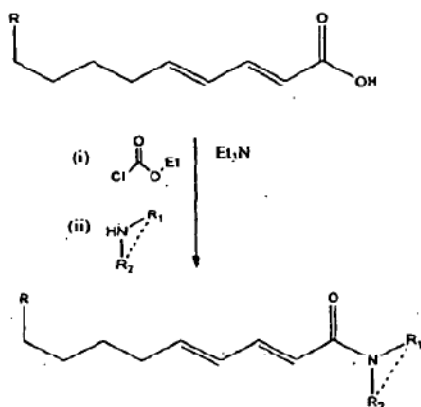
15



y recuperar la amida resultante.

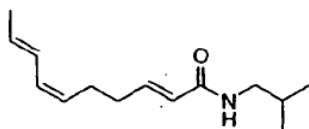
20 Las amidas resultantes individuales se mezclan después entre sí formando de esta manera la mezcla de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención.

Quando se usa como agente activador de ácido cloroformato de etilo, la reacción se produce como sigue:



25 Los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención así formados se pueden mezclar cada uno con una cantidad y concentración sustancial de un compuesto que da sensación de hormigueo,

por ejemplo, uno o más de tales compuestos que producen sensación seleccionados del grupo que consiste en espilantol sustancialmente puro que tiene la estructura:



, *Acmella ciliata*, *Acmella (Spilanthus) oppositifolia*, *Anacyclus pyrethrum* D.C., *Spilanthus acmella* L. var. *oleraceae* (Jambu) y *Heliopsis longipes* S.F. Blake (*Chilcuan*) y las mezclas resultantes se pueden usar después para aumentar, potenciar o impartir un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana por medio de un proceso que comprende el paso de mezclar con dicho material consumible y/o introducir en la cavidad bucal y/o aplicar sobre dicha epidermis humana una concentración y cantidad de la mezcla resultante que produce un aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano.

La siguiente tabla I muestra ejemplos de procesos y composiciones donde se utilizan las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención. Cada uno de los ingredientes útiles mostrado en las referencias de patentes en EE UU y solicitudes de patente citadas, incluyendo los ejemplos de las mismas, es utilizable en la práctica de la invención.

TABLA I

NATURALEZA DE USO DE LAS MEZCLAS DE COMPONENTES DE E2,E4-ALCADIENAMIDAS DE C ₁₀ -C ₁₁ DE LA INVENCIÓN	REFERENCIA QUE CONTIENE EJEMPLOS DONDE LAS MEZCLAS DE COMPONENTES DE E2,E4-ALCADIENAMIDAS DE C ₁₀ -C ₁₁ DE LA INVENCIÓN SON UTILIZABLES
Cuidado de la piel	Patente en EE UU 6.096.324
Hidratantes y limpiadores para el cuidado de la piel	Patente en EE UU 6.099.849
Composiciones cosméticas	Patente en EE UU 6.190.679
Perceptibles bucales, aumentadores y potenciadores de sabor	Solicitud de patente en EE UU No. 10/014.909 (Solicitud para patente en EE UU 2002/0122778 A1 publicada el 5 de septiembre de 2002)
Composiciones de aroma para artículos comestibles e higiene bucal	Solicitud de patente en EE UU No. 10/149.859 (Solicitud para patente en EE UU 2003/0096731 A1 publicada el 22 de mayo de 2003)
Uso de amidas de ácido ferúlico como compuestos saborizantes	Solicitud de patente en EE UU No. 10/325.406 (Solicitud para patente en EE UU 2003/0152682 A1 publicada el 14 de agosto de 2003)
Productos alimenticios, farmacéuticos y de cuidado personal	Solicitud europea publicada EP 1.121.927 A2 publicada el 8 de agosto de 2001
Composiciones anticaspa y antipicazón	Solicitud para patente en EE UU No. de serie 10/067.596 presentada el 5 de febrero de 2002 (Solicitud para patente en EE UU 2003/0161802 A1, publicada el 28 de agosto de 2003 y solicitud para patente en EE UU 2004/0086476, publicada el 6 de mayo de 2004)
Composiciones de sabor y efecto sensorial	Solicitud para patente en EE UU No. de serie 10/411.672 presentada el 11 de abril de 2003 (Solicitud para patente en EE UU 2004/0202619 A1, publicada el 14 de octubre de 2004, solicitud para patente en EE UU 2004/0202760, publicada el 14 de octubre de 2004 y solicitud para patente en EE UU 2009/0311402, publicada el 17 de diciembre de 2009)

Como se usa en el presente documento cantidad olfativa eficaz se entiende que significa la cantidad de un compuesto en composiciones de sabor, composiciones de cuidado bucal, composiciones de cuidado nasal, composiciones de cuidado de la piel, composiciones de cuidado del cabello y cuero cabelludo, composiciones cosméticas u otros materiales consumibles como se han definido anteriormente, el componente individual contribuirá a sus características olfativas particulares, pero el efecto de sabor, gusto y aroma sobre la composición global será la suma de los efectos de cada uno de los ingredientes de sabor. Como se usa en el presente documento, los efectos de gusto incluyen efectos de amargor y hormigueo. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para cambiar las características de gusto de la composición de sabor modificando la reacción de gusto contribuida por otro ingrediente en la composición. La cantidad variará dependiendo de muchos factores incluyendo otros ingredientes, sus cantidades relativas y el efecto que se desea.

La presente invención también proporciona un método para aumentar o modificar el sabor de sal de un alimento mediante la incorporación de un nivel organolépticamente aceptable de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos se pueden usar de forma individual o en combinación con otros compuestos que potencian la sal de la presente invención. Además, los materiales que potencian la sal de la presente invención se pueden usar en combinación con otras composiciones que potencian la sal conocidas en la técnica, incluyendo, pero no limitadas a cloruro de cetilpiridinio, tosilato de bretilio, varios polipéptidos, mezclas de sales de calcio de ácido ascórbico, cloruro de sodio y cloruro de potasio, como se describe en varias patentes en EE UU 4.997.672; 5.288.510; 6.541.050 y la solicitud de patente en EE UU 2003/0091721.

Los compuestos que potencian el sabor de sal de la presente invención se pueden emplear para aumentar el gusto de sal percibido de cualquier sal usada en productos alimenticios o bebidas. El gusto de sal preferido que van a potenciar los compuestos de la presente invención es el del cloruro de sodio, principalmente debido al descubrimiento de que la ingestión de grandes cantidades de sodio puede tener efectos adversos en los seres humanos y la conveniencia resultante de reducir el contenido de sal mientras se mantiene el gusto de sal.

Además, los compuestos de la presente invención también se pueden emplear para potenciar el gusto de sal percibido de compuestos de sabor salado conocidos que se pueden usar como sustitutos de la sal. Tales compuestos incluyen aminoácidos catiónicos y dipéptidos de bajo peso molecular. Los ejemplos específicos de estos compuestos son clorhidrato de arginina, clorhidrato de lisina y clorhidrato de lisina-ornitina. Estos compuestos muestran un sabor salado pero típicamente son útiles solo a concentraciones bajas ya que muestran un sabor amargo a concentraciones más altas. Por tanto, es factible reducir el contenido de cloruro de sodio de un producto alimenticio o de bebida formulando primero un alimento o bebida con menos cloruro de sodio de lo que es necesario para alcanzar un sabor de sal deseado y después añadir a dicho alimento o bebida los compuestos de la presente invención para potenciar el sabor de sal de dicho alimento o bebida salado para alcanzar dicho gusto deseado. Además, el contenido de cloruro de sodio se puede reducir adicionalmente sustituyendo un aminoácido catiónico de sabor salado, un dipéptido de bajo peso molecular o mezclas de los mismos por al menos una parte de la sal.

El nivel potenciador de sal de los compuestos de la presente invención varía desde aproximadamente 100 partes por mil millones hasta aproximadamente 100 partes por millón; preferiblemente desde aproximadamente 0,1 partes por millón hasta aproximadamente 50 partes por millón; y lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 partes por millón hasta aproximadamente 10 partes por millón cuando se incorpora en el artículo comestible.

El término "artículo comestible" como se usa en el presente documento incluye materiales ingeribles tanto sólidos como líquidos para el hombre o animales, materiales que habitualmente tienen, pero no es necesario, valor nutricional. Por tanto, los artículos comestibles incluyen productos alimenticios, tales como, carnes, salsas, sopas, platos preparados, malta, bebidas alcohólicas y otras, leche y productos lácteos, mariscos, incluyendo pescado, crustáceos, moluscos y similares, golosinas, hortalizas, cereales, bebidas no alcohólicas, apetitivos, alimentos para perros y gatos, otros productos veterinarios y similares.

El nivel de uso de las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención en productos es mayor de 10 partes por mil millones, en general proporcionado a un nivel desde aproximadamente 50 partes por mil millones hasta aproximadamente 200 partes por millón en el producto finalizado, más preferiblemente desde aproximadamente 100 partes por mil millones hasta aproximadamente 100 partes por millón en peso.

El nivel de uso de las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención varía dependiendo del producto en que se emplean las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención. Por ejemplo, en bebidas alcohólicas el nivel de uso es desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 25 partes por millón, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 y lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 partes por millón en peso. Las bebidas no alcohólicas se condimentan a niveles desde aproximadamente 25 partes por mil millones hasta aproximadamente 2 partes por millón, preferiblemente desde aproximadamente 100 partes por mil millones hasta aproximadamente 0,5 partes por millón y en situaciones muy preferidas desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 400 partes por mil millones. Los alimentos de aperitivo se pueden condimentar ventajosamente usando las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención a niveles desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 partes por millón, preferiblemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 y lo más preferiblemente desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 75 partes por millón en peso.

Cuando se usan las mezclas de componentes de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención en una composición saborizante, se pueden combinar con materiales o adyuvantes saborizantes convencionales. Tales coingredientes o adyuvantes de sabor se conocen bien en la técnica para tal uso y se han descrito extensamente en la bibliografía. Los requisitos de tales materiales adyuvantes son: (1) que no sean reactivos con los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención, (2) que sean organolépticamente compatibles con los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención por lo cual el sabor del material consumible final al que se añaden los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C_{10} - C_{11} de la invención no está perjudicialmente afectado por el uso del adyuvante, y (3) que sean ingeribles aceptables y por tanto no tóxicos o no dañinos de otra manera. Aparte de estos requisitos, se pueden usar materiales convencionales

e incluyen ampliamente otros materiales de sabor, vehículos, estabilizantes, espesantes, agentes tensioactivos, condicionantes e intensificadores de sabor.

Tales materiales saborizantes convencionales incluyen ácidos grasos saturados, ácidos grasos insaturados y aminoácidos; alcoholes incluyendo alcoholes primarios y secundarios, ésteres, compuestos de carbonilo incluyendo cetonas, lactonas; otros materiales orgánicos cíclicos incluyendo derivados de benceno, compuestos acíclicos, heterocíclicos tales como furanos, piridinas, pirazinas y similares; compuestos que contienen azufre incluyendo tioles, sulfuros, disulfuros y similares; proteínas; lípidos; hidratos de carbono; los denominados potenciadores de sabor tales como glutamato monosódico, glutamato de magnesio, glutamato de calcio, guanilatos e inosinatos; materiales saborizantes naturales, tales como hidrolizados, cacao, vainilla y caramelo; aceites esenciales y extractos tal como aceite de anís, aceite de clavo y similares, y materiales saborizantes artificiales tales como vainillil-butil-éter, etilvainillina y similares.

Los adyuvantes de sabor preferidos específicos incluyen, pero no están limitados a los siguientes: aceite de anís; butirato de etil-2-metilo; vainillina; cis-3-heptenol; cis-3-hexenol; trans-2-heptenal; valerato de butilo; 2,3-dietil pirazina; metil ciclo-pentenolona; benzaldehído; aceite de valeriana; 3,4-dimetoxifenol; acetato de amilo; cinamato de amilo; γ -butiril lactona; furfural; trimetil pirazina; ácido fenilacético; isovaleraldehído; etilmaltol; etilvainillina; valerato de etilo; butirato de etilo; extracto de cacao; extracto de café; aceite de menta; aceite de hierbabuena; aceite de clavo; anetol; aceite de cardamomo; aceite de gaulteria; aldehído cinámico; valerato de etil-2-metilo; γ -hexenil lactona; 2,4-decadienal; 2,4-heptadienal; metil tiazol alcohol (4-metil-5- β -hidroxietil tiazol); 2-metil-butanotiol; 4-mercapto-2-butanona; 3-mercapto-2-pentanona; 1-mercapto-2-propano; benzaldehído; furfural; alcohol furfurílico; ácido 2-mercaptopropionico; alquil-pirazina; metil-pirazina; 2-etil-3-metil-pirazina; tetrametil-pirazina; polisulfuros; disulfuro de dipropilo; disulfuro de metil bencilo; aquiltiofeno; 2,3-dimetiltiofeno; 5-metilfurfural; acetilfurano; 2,4-decadienal; guayacol; fenilacetaldehído; β -decalactona; d-limoneno; acetoina; acetato de amilo; maltol; butirato de etilo; ácido levulínico; piperonal; acetato de etilo; n-octanal; n-pentanal; n-hexanal; diacetilo; glutamato monosódico; glutamato monopotásico; aminoácidos con azufre, por ejemplo, cisteína; proteína vegetal hidrolizada; 2-metilfuran-3-tiol; 2-metildihidrofuran-3-tiol; 2,5- dimetilfuran-3-tiol; proteína de pescado hidrolizada; tetrametilpirazina; disulfuro de propilpropenilo; trisulfuro de propilpropenilo; disulfuro de dialilo; trisulfuro de dialilo; disulfuro de dipropenilo; trisulfuro de dipropenilo; 4-metil-2-[(metiltio)-etil]-1,3-ditiolano; 4,5-dimetil-2-(metiltiometil)-1,3-ditiolano; y 4-metil-2-(metiltiometil)-1,3-ditiolano.

Los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención o composiciones que los incorporan, como se ha mencionado anteriormente, se pueden combinar con uno o más vehículos o soportes para añadirlos al producto particular. Los vehículos pueden ser materiales solubles en agua, comestibles solubles en aceite o adecuados de otra manera tales como triacetina, aceite vegetal, citrato de trietilo, alcohol etílico, propilenglicol, agua y similares. Los soportes incluyen materiales tales como goma arábiga, carragenano, goma xantana, goma guar y similares.

Los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención preparados según la invención se pueden incorporar con los soportes por medios convencionales tales como secado por rociado, extrusión, secado en tambor y similares. Tales soportes también pueden incluir materiales para coacervar los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención para proporcionar productos encapsulados como se expone anteriormente. Cuando el soporte es una emulsión, la composición saborizante también puede contener emulsionantes tales como mono y diglicéridos o ácidos grasos y similares. Con estos soportes o vehículos, se puede preparar la forma física deseada de las composiciones.

La cantidad de los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención utilizados debe ser suficiente para impartir la característica de sabor deseada al producto, pero por otra parte, el uso de una cantidad excesiva de los componentes de las mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención no solo es derrochador y antieconómico, sino que en algunos casos, una cantidad demasiado grande puede desequilibrar el sabor u otras propiedades organolépticas del producto consumido. La cantidad usada variará dependiendo del comestible final; la cantidad y tipo de sabor inicialmente presente en el comestible; el proceso o pasos de tratamiento adicionales a los que se someterá el comestible; factores regionales y otros de preferencia; el tipo de almacenamiento, si hay alguno, al que se someterá el producto; y el tratamiento antes de consumir tal como horneado, frito etcétera, dado al producto por el consumidor final. Según esto, la terminología "cantidad eficaz" y "cantidad suficiente" se entiende en el contexto de la presente invención que son cuantitativamente adecuadas para cambiar el sabor del comestible.

Respecto a la figura 1, se transporta el fruto seco de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* en una localización 10 a través de un transportador 11 en un aparato de molido 12 en donde se muele a un tamaño de partícula en el intervalo desde aproximadamente 300 micrómetros hasta aproximadamente 800 micrómetros. Las partículas molidas se transportan a través de la línea 13 en el extractor 14 sobre tamices apoyados 15 (que actúan como fases de columnas de extracción). Los perfiles de temperatura y velocidades de transferencia de calor en el extractor (percolador) 14 se controlan por medio de líquido bombeado en la envuelta calentadora 22 que entra en la entrada 24 y sale en la salida 23. El solvente de extracción (por ejemplo, n-hexano) fluye desde el recipiente se suministro de solvente 16 pasada la válvula de control 18 a través de la línea 17 en el extractor (percolador) 14, el solvente de

extracción se recircula mediante los tamices apoyados y mediante la línea 19 pasada la válvula 20 usando una bomba de circulación de solvente 21. Después de un periodo de tiempo en el intervalo de 10-20 horas, siendo las relación solvente:sólidos desde aproximadamente 2,75:1 hasta 3,25:1 la operación de la bomba 21 se interrumpe temporalmente mientras el extracto líquido que contiene el producto extraído se retira del extractor a través de una línea 25 pasada la válvula 26 en el tanque almacenador de extracto 90. A continuación, por segunda vez, el solvente de extracción, tal como n-hexano, fluye desde el recipiente se suministro de solvente 16 pasada la válvula de control 18 a través de la línea 17 en el extractor (percolador) 14, el solvente de extracción se recircula mediante los tamices apoyados y mediante la línea 19 pasada la válvula 20 usando una bomba de circulación de solvente 21. Después de un periodo de tiempo en el intervalo de 10-20 horas, siendo las relación solvente:sólidos desde aproximadamente 1,75:1 hasta 2,25:1 la operación de la bomba 21 se interrumpe temporalmente mientras el extracto líquido que contiene el producto extraído se retira del extractor a través de una línea 25 pasada la válvula 26 en el tanque almacenador de extracto 90. A continuación, por tercera vez, el solvente de extracción, tal como n-hexano, fluye desde el recipiente se suministro de solvente 16 pasada la válvula de control 18 a través de la línea 17 en el extractor, también conocido como percolador, 14, el solvente de extracción se recircula mediante los tamices apoyados y mediante la línea 19 pasada la válvula 20 usando una bomba de circulación de solvente 21. Después de un periodo de tiempo en el intervalo de 10-20 horas, siendo las relación solvente:sólidos desde aproximadamente 0,75:1 hasta 1,25:1 la operación de la bomba 21 se interrumpe temporalmente mientras el extracto líquido que contiene el producto extraído se retira del extractor a través de una línea 25 pasada la válvula 26 en el tanque almacenador de extracto 90. Los extractos combinados en el recipiente de almacenamiento 90 se pasan después a través de la línea 27 pasada la válvula de control 28 en el aparato de filtración 29 donde se desecha el precipitado a través de un transportador 30 a medios de recogida de residuos 31 y el filtrado pasa a través de la línea 32 pasada la válvula de control 33 en el evaporador 34. En operación del evaporador 34, el vapor de solvente en cabeza se recicla a través de la línea 35 pasada la válvula de control 36 de vuelta al recipiente suministrador de solvente 16. El extracto concentrado se pasa a través de la línea 37 pasada la válvula de control 38 en el recipiente de almacenamiento 40. En la alternativa, el extracto concentrado se pasa a través de la línea 41 pasada la válvula de control 42 en la columna de destilación fraccional 43 donde el residuo se elimina a través de la línea 44 y pasa a los medios de recogida de residuos 45 y el destilado de cabeza (que contiene mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención) se pasa a través de la línea 46 y el intercambiador de calor 47 pasada la válvula de control 48 en el recipiente de producto 53 a través de la línea 49 pasada la válvula de control 50; y en el recipiente de la 'fracción desechada' 54 a través de la línea 51 pasada la válvula de control 52. En la alternativa, cuando el solvente de extracción circulante a través del extractor 14 es etanol, el extracto concentrado se pasa a través de la línea 55 pasada la válvula de control 56 en la columna de extracción multifase líquido-líquido 57 (equipada para el intercambio n-hexano:etanol) mientras que se pasa simultáneamente n-hexano del recipiente de almacenamiento 58 a través de la línea 59 pasada la válvula 60 en el extractor multifase 57 contracorriente al flujo del extracto concentrado que entra el extractor multifase 57 de la línea 34. La fracción de etanol sale del extractor 57 a través de la línea 71 al recipiente almacenador de etanol 72. El extracto de n-hexano que sale del extractor 57 a través de la línea 61 pasada la válvula de control 62 se concentra en el evaporador 63. El solvente hexano que sale del evaporador 63 a través de la línea 67 pasada la válvula 66 en el recipiente 68 del que el solvente se recicla a través de la línea 69 pasada la válvula de control 70 en un recipiente de suministro de solvente alternativo (que está separado del recipiente de suministro de solvente que sería la fuente de suministro de etanol) 16. Simultáneamente, el extracto de hexano concentrado sale del evaporador 63 a través de la línea 64 pasada la válvula de control 65 a la columna de destilación 43 donde el residuo se elimina a través de la línea 44 y pasa a los medios de recogida de residuos 45 y el destilado de cabeza, que contiene mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁ de la invención, se pasa a través de la línea 46 y el intercambiador de calor 47 pasada la válvula de control 48 en el recipiente de producto 53 a través de la línea 49 pasada la válvula de control 50; y en el recipiente de la fracción desechada 54 a través de la línea 51 pasada la válvula de control 52.

Respecto a la figura 2, el eje "X", eje horizontal, se indica por la cifra de referencia 211 y el eje "Y" se indica por la cifra de referencia 210. El pico indicado por la cifra de referencia 200 es para N-isobutil-E2,E4-decadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 201 es para N-isobutil-E2,E4-undecadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 202 es para N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 203 es para N-piperidil-E2,E4-decadienamida.

Respecto a la figura 3, el eje "X", eje horizontal, se indica por la cifra de referencia 311 y el eje "Y" se indica por la cifra de referencia 310. El pico indicado por la cifra de referencia 300 es para N-isobutil-E2,E4-decadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 301 es para N-isobutil-E2,E4-undecadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 302 es para N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida. El pico indicado por la cifra de referencia 303 es para N-piperidil-E2,E4-decadienamida.

Respecto a la figura 4, el eje "Y", indicado por la cifra de referencia 400 indica (a) la escala de 1-9 para medir gusto e intensidad y (b) duración en minutos. El eje "X", el eje horizontal, se indica por la cifra de referencia 410. Los gráficos de barras indicados con el sufijo "a" son para intensidad. Los gráficos de barras indicados por el sufijo "b" son para gusto. Los gráficos de barras indicados por el sufijo "c" son para duración.

La siguiente tabla II muestra las sustancias específicas que se comparan identificadas por una cifra de referencia específica:

TABLA II

SUSTANCIA QUE SE COMPARA	CIFRA DE REFERENCIA
Extracto de Jambu al 30% (probado a 10 ppm)	411
Espilantol natural al 95% (probado a 10 ppm)	412
Extracto de Chilcuan al 25% (probado a 10 ppm)	413
<i>Piper peepuloides</i> (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 5%) (probado a 10 ppm)	414
<i>Piper longum</i> Linn (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 35%) (probado a 10 ppm)	415
Peloritina al 98% (probado a 10 ppm)	416
N-isobutil-E2,Z6-dodecadienamida (probado a 10 ppm)	417
N-isobutil-E2,E4,Z8-undecatrienamida (probado a 10 ppm)	418

5 Respecto a la figura 5, el eje "Y" indicado por la cifra de referencia 500 indica la duración de tiempo en minutos. El eje "X", el eje horizontal, se indica por la cifra de referencia 510.

La siguiente tabla III muestra las sustancias específicas que se comparan identificadas por una cifra de referencia específica:

10

TABLA III

SUSTANCIA QUE SE COMPARA	CIFRA DE REFERENCIA
Extracto de Jambu al 30% (probado a 10 ppm)	511
Extracto de Chilcuan al 25% (probado a 10 ppm)	512
Extracto de Chilcuan al 25% (probado a 20 ppm)	513
<i>Piper longum</i> Linn (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 35%) (probado a 10 ppm)	514
<i>Piper longum</i> Linn (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 25%) (probado a 10 ppm)	515
<i>Piper longum</i> Linn (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 7%) (probado a 10 ppm)	516
<i>Piper peepuloides</i> (contiene mezcla de E2,E4-alcadienamidas de C ₁₀ -C ₁₁ de la invención al 5%) (probado a 10 ppm)	517
Peloritina al 98% (probado a 10 ppm)	518
Espilantol natural al 95% (probado a 20 ppm)	519
Espilantol natural al 95% (probado a 10 ppm)	520
N-isobutil-E2,E4,Z8-undecatrienamida (probado a 20 ppm)	521
N-isobutil-E2,E4,Z8-undecatrienamida (probado a 10 ppm)	522
N-isobutil-E2,Z6-nonadienamida (probado a 10 ppm)	523
N-isobutil-E2,Z6-undecadienamida (probado a 10 ppm)	524

15 Se proporcionan los siguientes ejemplos como formas de realización específicas de la presente invención. Otras modificaciones de esta invención serán fácilmente aparentes para los expertos en la materia, sin separarse del ámbito de esta invención. Como se usa en el presente documento, tanto la especificación como los siguientes ejemplos, todos los porcentajes son porcentaje en peso a menos que se indique lo contrario.

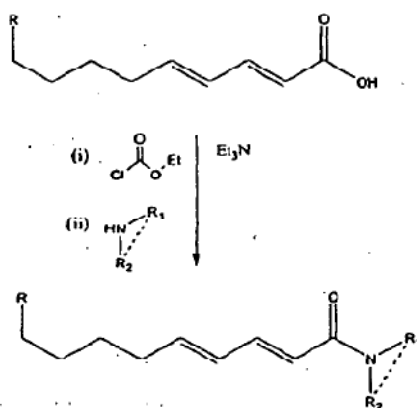
Ejemplo I

20

Preparación de componentes de mezclas de E2,E4-alcadienamidas de C₁₀-C₁₁

Se usó la siguiente secuencia de reacción para preparar los compuestos específicos descritos por los datos de RMN mostrados posteriormente:

25



5 Se disolvió ácido 2,4-dienoico en diclorometano al que se añadió cloroformato de etilo en 1,0 a 2,0 equivalentes a una temperatura que variaba desde 0°C a temperatura ambiente, lo más preferiblemente desde 10°C hasta 20°C. La solución resultante se enfrió de -10°C a +10°C, y se añadió trietilamina en 1,0 a 2,0 equivalentes de modo que el intervalo de temperatura está por debajo de 10°C y la mezcla se envejeció durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se enfrió a 0°C.

10 Se añadió la amina en 1,0 a 4,0 equivalentes y la reacción se envejeció durante aproximadamente 1-3 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso al 10%, se lavó con hidróxido de sodio al 10% seguido por solución de cloruro de sodio y el solvente se eliminó.

15 El producto crudo se purificó por destilación o recristalización dependiendo de las propiedades físicas. La reacción se produjo en rendimientos del 40-60% molar basado en los ácidos.

Las amidas se sintetizaron según el esquema general anterior con los siguientes ejemplos específicos. Los equivalentes expuestos son equivalentes molares basados en el ácido inicial, los rendimientos son rendimientos de productos químicos purificados basados en el ácido inicial.

20 N-isobutil-E2,E4-decadienamida

Ácido E2,E4-decadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,5 eq, trietilamina 1,5 eq, isobutilamina 3,0 eq, extinguido según el procedimiento general, rendimiento = 45%.

25	0,89 ppm	(t, 3H, J=6,92 Hz)
	0,92 ppm	(d, 6H, J=6,71 Hz)
	1,30 ppm	(m, 4H)
	1,42 ppm	(penteto, 2H, J=7,19 Hz)
	1,80 ppm	(septeto, 1H, J=6,73 Hz)
30	2,14 ppm	(q, 2H, J=6,88 Hz)
	3,16 ppm	(t, 2H, J=6,48 Hz)
	5,57 ppm	(br. s, 1H)
	5,76 ppm	(d, 1H, J=15,04 Hz)
	6,04-6,17 ppm	(m, 2H)
35	7,19 ppm	(d, 1H, J=14,98 Hz, de d, J=9,85 Hz)

N-isobutil-E2,E4-undecadienamida

40 Ácido E2,E4-undecadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,5 eq, trietilamina 1,5 eq, isobutilamina 3,0 eq, extinguido según el procedimiento general, rendimiento = 40%.

	0,88 ppm	(t, 3H, J=6,82 Hz)
	0,92 ppm	(d, 6H, J=6,70 Hz)
	1,28 ppm	(m, 6H)
45	1,41 ppm	(penteto, 2H, J=6,88 Hz)
	1,80 ppm	(septeto, 1 H, J=6,73 Hz)
	2,14 ppm	(q, 2H, J=6,83 Hz)
	3,16 ppm	(t, 2H, J=6,48 Hz)
	5,55 ppm	(br. s, 1H)
50	5,76 ppm	(d, 1H, J=15,03 Hz)

6,02-6,17 ppm (m, 2H)
7,19 ppm (d, 1H, J=14,98 Hz, de d, J=9,86 Hz)

N-piperidil-E2,E4-decadienamida

5 Ácido E2,E4-decadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,1 eq, trietilamina 1,2 eq, piperidina 1,25 eq, extinguido según el procedimiento general, rendimiento = 40%.

10 0,89 ppm (t, 3H, J=6,92 Hz)
1,30 ppm (m, 4H)
1,42 ppm (penteto, 2H, J=7,19 Hz)
1,56 ppm (m, 4H)
1,64 ppm (m, 2H)
15 2,14 ppm (q, 2H, J=7,04 Hz)
3,49 ppm (br. s, 2H)
3,60 ppm (br. s, 2H)
6,06 ppm (m, 1H)
6,18 ppm (2d, 1H, J=10,82 Hz)
6,27 ppm (d, 1H, J=14,79 Hz)
20 7,23 ppm (d, 1H, J=14,74 Hz, de d J=10,73 Hz)

N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida

25 Ácido E2,E4-decadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,1 eq, trietilamina 1,2 eq, pirrolidina 1,5 eq, extinguido según el procedimiento general, rendimiento = 58%.

30 0,89 ppm (t, 3H, J=6,90 Hz)
1,30 ppm (m, 4H)
1,42 ppm (penteto, 2H, J=7,10 Hz)
1,86 ppm (penteto, 2H, J=7,40 Hz)
1,96 ppm (penteto, 2H, J=6,50 Hz)
2,15 ppm (q, 2H, J=7,10 Hz)
3,53 ppm (2t, 4H, J=6,96 Hz)
35 6,06-6,18 ppm (m, 2H)
6,09 ppm (d, 1H, J=14,87 Hz)
7,27 ppm (d, 1H, J=14,83 Hz, de d, J=10,57 Hz)

Ejemplo IIA

40 **Preparación de fragancia para su uso en el champú del ejemplo IIB**

Se preparó la siguiente fragancia para su uso con el champú del ejemplo II:

INGREDIENTES	PARTES EN PESO
α-irona	7,0
miristicina	4,0
2-metoxinaftaleno	3,0
benzaldehído	2,0
alcohol β-feniletílico	12,0
nerol	7,0
eugenol	8,0
isoeugenol	2,0
salicilato de amilo	4,0
β-carofileno	14,0
acetato de cedrilo	16,0
salicilato de ciclohexilo	4,0
γ-dodecalactona	3,0
antranilato de geranilo	3,0

45 **Ejemplo IIB**

Preparación de base de champú que contiene fragancia para su uso junto con los ejemplos IIC, posteriormente

Se preparó la fragancia en la proporción del 0,8%, según el ejemplo IIA y se mezcló con la siguiente base de champú acuosa:

COMPONENTE	PARTES EN PESO
lauril sulfato de amonio (solución acuosa al 27%)	56,0
ácido cítrico	0,50
citrato de sodio	0,50
monoetanolamida de coco	5,0
diesterato de etilenglicol	3,0
metilparabeno	0,50
propilparabeno	0,50
solución de color	0,20
agua	33,8

5 **Ejemplo IIC**

Al champú del ejemplo IIB, se añadió piritona de zinc a la proporción del 1% y se añadió la siguiente mezcla, cuyos componentes se prepararon según el ejemplo I, en la proporción del 0,3%:

INGREDIENTES	PARTES EN PESO
N-isobutil-E2,E4-decadienamida	45
N-isobutil-E2,E4-undecadienamida	25
N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida	5
N-piperidil-E2,E4-decadienamida	10

10 Se ejerció un efecto de hormigueo sustancial durante el uso y 5 minutos después del uso del champú, que tenía un valor de 9 en una escala de 1-9.

15 **Ejemplo III**

Ejemplo IIIA – Saborizante de ponche

Se preparó el siguiente saborizante de ponche:

INGREDIENTES	PARTES EN PESO (GRAMOS)
benzaldehído	500
aceite de naranja sin concentrar	415
sabor de pomelo sin concentrar	33,4
caproato de etilo	16,6
butirato de etilo	16,6
isovalerato de etilo	8,3
propionato de etilo	3,3
alfa-ionona	0,1
jazmín absoluto	0,1
geraniol	3,3
acetato de isoamilo	3,3
2-metil-2-pentoato de 4,8-dimetil-3,7-nonadien-2-ilo	6,5

20 **Ejemplo IIIB**

(i) **Saborizante en polvo**

25 Se emulsionaron 20 gramos de la composición saborizante del ejemplo IIIA en una solución que contenía 300 gramos de goma arábiga y 700 gramos de agua. La emulsión se secó por rociado con un secador Bowen Lab Model que utiliza 7,08 m³ (250 pies cúbicos) por minuto de aire con una temperatura de entrada de 260°C (500°F) y una temperatura de salida de 93,3°C (200°F) y una velocidad de rueda de 50.000 rpm.

30 (ii) **Mezcla en pasta**

Se preparó una mezcla de 300 gramos del saborizante líquido del ejemplo IIIA y 1 kg de sílice Cab-O-Sil M-5 (Cabot Corporation de Boston, Massachusetts) por dispersión de la sílice en el saborizante líquido con agitación vigorosa. Se mezcló después el saborizante en polvo preparado según la parte (i) en el líquido viscoso resultante con

agitación a 25°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos lo que produjo una pasta saborizante de liberación sostenida.

Ejemplo IIIC

5 En una mezcladora Hobart, se mezclaron 98,15 partes en peso de sorbitol con 0,05 partes en peso de colorante amarillo #6 de FD&C (Warner Jemkinson).

A la mezcla resultante se añadieron las siguientes sustancias con agitación:

10

- (a) 0,60 partes en peso de la mezcla en pasta del ejemplo IIIB;
 (b) 0,40 partes en peso de ácido cítrico molido; y
 (c) 0,30 partes en peso de la siguiente mezcla cuyos componentes se prepararon según el ejemplo I:

15

INGREDIENTES	PARTES EN PESO
N-isobutil-E2,E4-decadienamida	45
N-isobutil-E2,E4-undecadienamida	25
N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida	5
N-piperidil-E2,E4-decadienamida	10

Se añadieron después 0,8 partes en peso de estearato de magnesio a la mezcla resultante y la mezcla resultante se formó en comprimidos, proporcionando comprimidos con sabor a ponche de naranja con un efecto de 'hormiguelo' agradable.

20

Ejemplo IV

Se hicieron los siguientes compuestos de la presente invención haciendo reaccionar los siguientes materiales en las secuencias de reacción descritas anteriormente.

25

N-ciclopropil-2E,4E-hexadienamida

Ácido 2,4-hexadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,05 eq, trietilamina 1,2 eq, ciclopropilamina 1,3 eq como una solución 2,0 M en THF, extinguida con solución de cloruro de sodio al 10%, rendimiento = 51%.

30

0,54 ppm (m, 2H), 0,79 ppm (m, 2H), 1,82 ppm (d, 3H, J=5,93 Hz), 2,80 ppm (m, 1H), 5,72 ppm (d, 1H), 6,00 ppm (br. s, 1H), 6,03-6,15 ppm (m, 2H), 7,18 ppm (d, 1H, J=14,98 Hz, de d, J=10,02 Hz).

N-ciclopropil-4Z-heptenamida

35

Ácido 4-heptenoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,1 eq, trietilamina 1,2 eq, ciclopropilamina 1,5 eq como una solución 2,0 M en THF, extinguida con solución de cloruro de sodio al 10%, rendimiento = 67%.

40

0,49 ppm (m, 2H), 0,75 ppm (m, 2H), 0,96 ppm (t, 3H, J=7,553 Hz, de d; J=1,93 Hz), 2,06 ppm (m, 2H), 2,18 ppm (m, 2H), 2,36 ppm (m, 2H), 2,70 ppm (m, 1H), 5,30 ppm (m, 1H), 5,43 ppm (m, 1H), 5,97 ppm (br. s, 1H).

N-etil-2E,4E-hexadienamida

45

Ácido 2E,4E-hexadienoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,12 eq, trietilamina 1,2 eq, etilamina 1,5 eq como una solución 2,0 M en THF, extinguida con solución de cloruro de sodio al 10%, rendimiento = 26%.

1,16 ppm (t, 3H, J=7,27 Hz), 1,82 ppm (d, 3H, J=6,09 Hz), 3,36 ppm (q, 2H, J=7,26 Hz, de d, J=5,73 Hz), 5,77 ppm (d, 1H, J=14,96 Hz), 5,93 ppm (br. s, 1H), 6,01-6,18 ppm (m, 2H), 7,19 ppm (d, 1H, J=14,94 Hz, de t, J=10,14 Hz).

N-ciclopropil-3Z-hexenamida

50

Ácido 3Z-hexenoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,1 eq, trietilamina 1,2 eq, ciclopropilamina 1,5 eq como una solución 2,0 M en THF, extinguida con solución de cloruro de sodio al 10%, rendimiento = 77%.

55

0,49 ppm (m, 2H), 0,75 ppm (m, 2H), 0,98 ppm (t, 3H, J=7,48 Hz), 2,05 ppm (d, 2H, J=0,97 Hz, de penteto, J=7,46 Hz), 2,70 ppm (octeto, 1H, J=3,59 Hz), 2,98 ppm (d, 2H, J=7,46 Hz), 5,46-5,52 ppm (m, 1H), 5,58-5,66 ppm (m, 1H), 6,19 ppm (br. s, 1H).

N-ciclopropil-4Z-decenamida

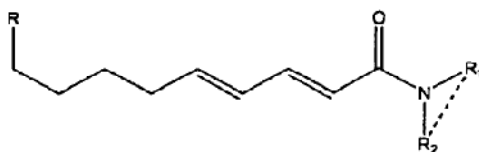
ES 2 377 953 T3

Ácido 4Z-decenoico 1 eq, cloroformato de etilo 1,1 eq, trietilamina 1,2 eq, ciclopropilamina 1,13 eq como una solución 2,0 M en THF, extinguida con solución de cloruro de sodio al 10%, rendimiento = 86%.

5 0,49 ppm (m, 2H), 0,74 ppm (m; 2H), 0,88 ppm (t, 3H, J=6,89 Hz), 1,26-1,37 ppm (m, 6H), 2,04 ppm (m, 2H), 2,18 ppm (m, 2H), 2,35 ppm (q, 2H, J=7,33 Hz), 2,70 ppm (m, 1H), 5,30-5,44 ppm (m, 2H), 6,04 ppm (br. s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de al menos cuatro alcadienamidas, cada una de las cuales se define según la estructura:



5 en donde R representa n-alkilo C_1-C_2 ; R_1 es 2-metil-1-propilo y R_2 es hidrógeno, o R_1 y R_2 tomados juntos es un grupo que tiene la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 4 o 5.

2. La mezcla de la reivindicación 1, en donde la mezcla está contenida en una composición de al menos el 3% en peso.

3. La mezcla de la reivindicación 1 que comprende los compuestos:

- i. N-isobutil-E2,E4-decadienamida;
 ii. N-isobutil-E2,E4-undecadienamida;
 iii. N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida; y
 iv. N-piperidil-E2,E4-decadienamida.

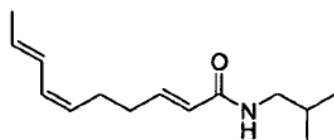
4. La mezcla de la reivindicación 2 que comprende los compuestos:

- i. N-isobutil-E2,E4-decadienamida;
 ii. N-isobutil-E2,E4-undecadienamida;
 iii. N-pirrolidil-E2,E4-decadienamida; y
 iv. N-piperidil-E2,E4-decadienamida.

5. La mezcla de la reivindicación 1, en donde la mezcla se forma a través de un proceso que comprende los pasos de:

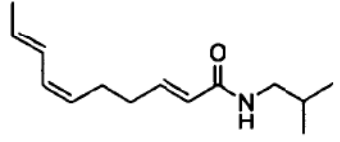
- i. moler frutos secos de al menos un miembro de las especies de *Piper* seleccionado del grupo que consiste en *Piper longum* Linn y *Piper peepuloides* para formar un polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo desde 300 micrómetros hasta 800 micrómetros;
- ii. proporcionar un extractor equipado con placas extractoras porosas;
- iii. colocar porciones del polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido en cada una de dichas placas extractoras porosas;
- iv. poner en contacto el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido soportado de esta manera con una primera cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 2,75:1 hasta 3,25:1 formándose de esta manera un primer extracto y polvo de *Piper longum* Linn molido inicialmente extraído;
- v. retirar dicho primer extracto del extractor;
- vi. poner en contacto el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido inicialmente extraído con una segunda cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 1,75:1 hasta 2,25:1 formándose de esta manera un segundo extracto y polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido doblemente extraído;
- vii. retirar dicho segundo extracto del extractor;
- viii. poner en contacto el polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido doblemente extraído con una tercera cantidad de un solvente polar o no polar determinado circulante a una temperatura en el intervalo de 30°C a 50°C durante un periodo de tiempo desde 10 horas hasta 20 horas siendo la relación en peso de solvente a sólidos desde 0,75:1 hasta 1,25:1 formándose de esta manera un tercer extracto y polvo de *Piper longum* Linn o *Piper peepuloides* molido triplemente extraído;
- ix. retirar dicho tercer extracto del extractor;
- x. combinar dicho primer extracto, dicho segundo extracto y dicho tercer extracto formándose así un extracto combinado;
- xi. someter el extracto combinado resultante a la operación unitaria de evaporación formándose de esta manera un extracto concentrado; y
- xii. opcionalmente, destilar fraccionalmente el extracto concentrado resultante a una temperatura de vapor en el intervalo desde 55°C hasta 76°C, una temperatura de líquido en el intervalo desde 109°C hasta 203°C y una presión en el intervalo de 4 kPa hasta 8 kPa (de 30 mm de Hg hasta 60 mm de Hg) formándose de esta manera un destilado.

6. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el extractor es un percolador y las placas porosas son cestos tamizadores.
- 5 7. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el solvente de extracción circulante es n-hexano.
8. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el extracto concentrado resultante formado según el paso (xi) se destila fraccionalmente a una temperatura de vapor en el intervalo desde 55°C hasta 76°C, una temperatura de líquido en el intervalo desde 109°C hasta 203°C y una presión en el intervalo de 4 kPa hasta 8 kPa (de 30 mm de Hg hasta 60 mm de Hg) formándose de esta manera un destilado.
- 10 9. La mezcla de la reivindicación 8, en donde el extracto concentrado formado como resultado de llevar a cabo el paso (xi) se extrae con etanol acuoso al 95% y el extracto de etanol resultante se somete a la operación unitaria de evaporación formándose de esta manera un extracto concentrado.
- 15 10. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el solvente de extracción circulante es etanol acuoso al 95%.
11. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el solvente de extracción circulante es etanol acuoso al 95% e inmediatamente después de llevar a cabo la operación unitaria de evaporación, paso xi, el extracto concentrado se extrae con n-hexano formándose de esta manera un cuarto extracto; el cuarto extracto de n-hexano se somete a la operación unitaria de evaporación formándose así un extracto concentrado y el extracto concentrado de esta manera se destila fraccionalmente a una temperatura de vapor en el intervalo desde 55°C hasta 76°C, una temperatura de líquido en el intervalo desde 109°C hasta 203°C y una presión en el intervalo de 4 kPa hasta 8 kPa (de 30 mm de Hg hasta 60 mm de Hg) formándose de esta manera un destilado.
- 20 12. La mezcla de la reivindicación 5, en donde el proceso comprende el paso adicional de mezclar el destilado resultante con un diluyente alimentario aprobado.
13. La mezcla de la reivindicación 5, en donde dichas alcadienamidas se recuperan del destilado.
- 30 14. La mezcla de la reivindicación 1, en donde la mezcla se usa en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana.
- 35 15. La mezcla de la reivindicación 3, en donde la mezcla es en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana.
- 40 16. La mezcla de la reivindicación 1, en donde la mezcla está producida sintéticamente y es pura.
17. La mezcla de la reivindicación 1, en donde la mezcla está en mezcla con una composición que comprende un compuesto que produce sensación seleccionado del grupo que consiste en al menos un compuesto que da sensación refrescante, al menos un compuesto que da sensación de calentamiento y al menos un compuesto que da sensación de hormigueo.
- 45 18. La mezcla de la reivindicación 17, en donde la mezcla que comprende un compuesto que da sensación de hormigueo seleccionado del grupo que consiste en espilantol que tiene la estructura:



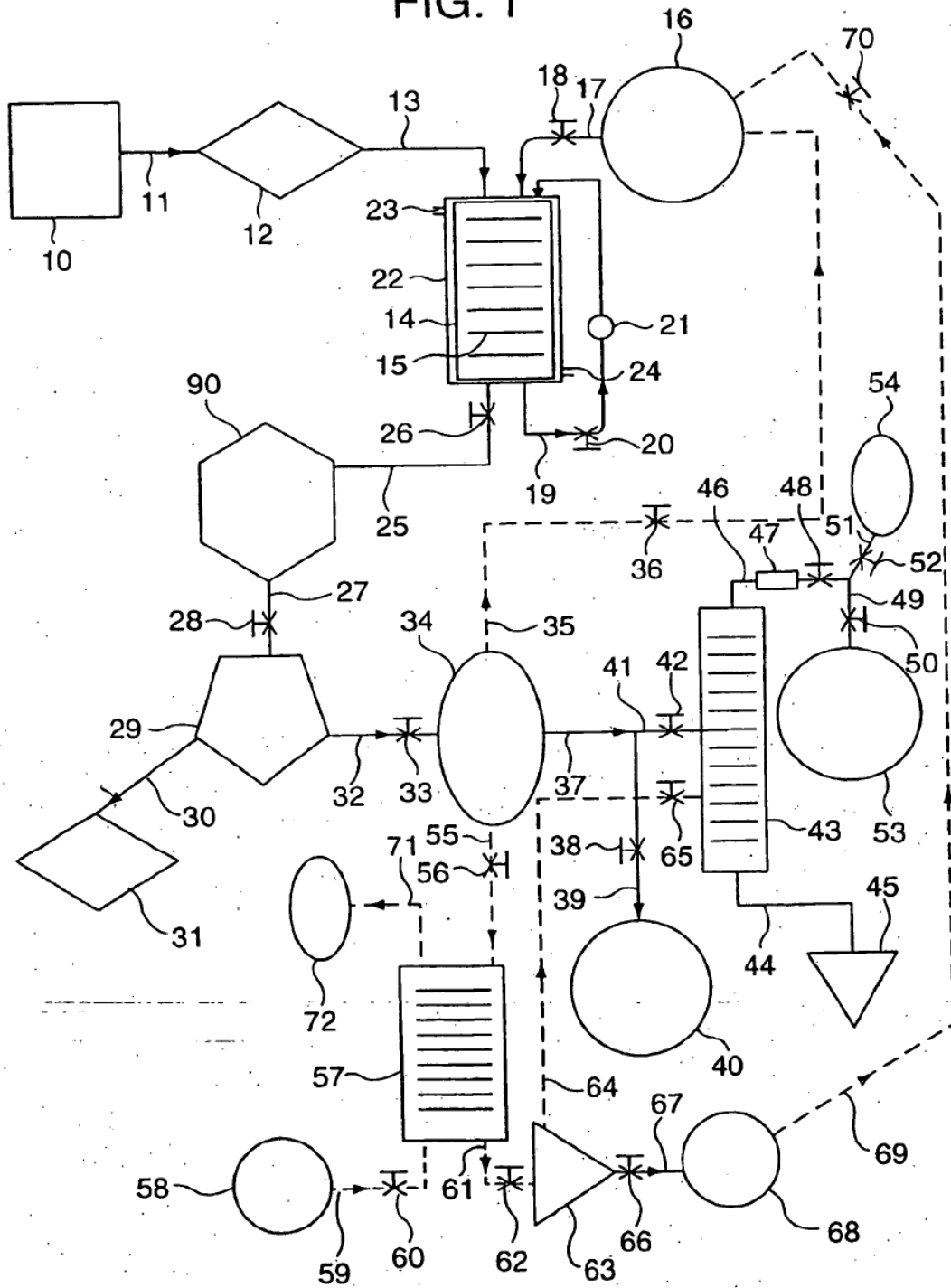
- 50 *Acmella ciliata*, *Acmella (Spilanthes) oppositifolia*, *Anacyclus pyrethrum* D.C., *Spilanthes acmella* L. var. *oleraceae* (Jambu) y *Heliopsis longipes* S.F. Blake (*Chilcuan*).
19. La mezcla de la reivindicación 18, en donde el compuesto que da sensación de hormigueo es *Acmella ciliata*.
- 55 20. La mezcla de la reivindicación 17, en donde la mezcla se usa en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana.

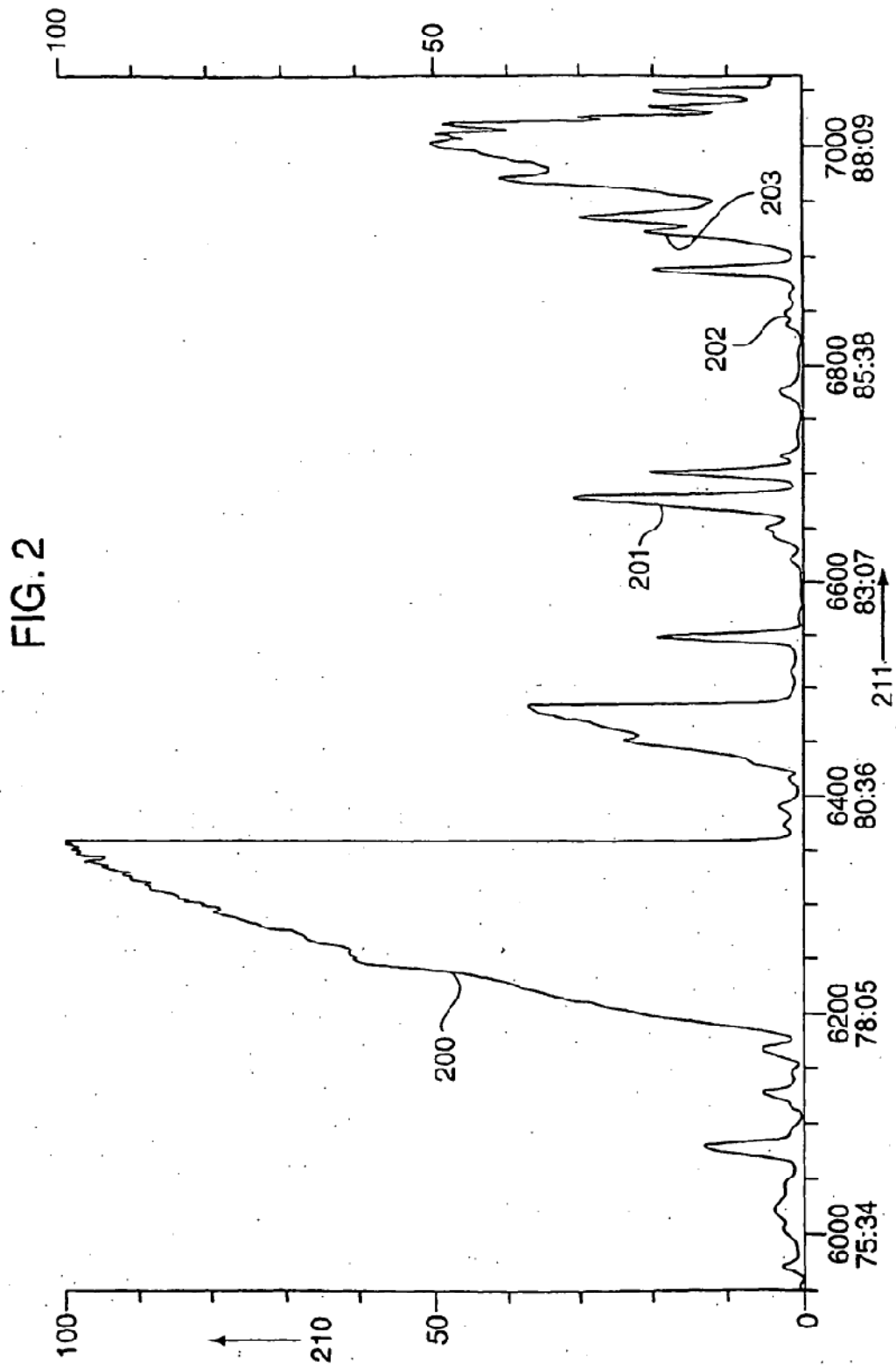
21. La mezcla de la reivindicación 18, en donde la mezcla es en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible y/o la cavidad bucal y/o la epidermis humana.
- 5 22. La mezcla de la reivindicación 3, en donde la mezcla está en mezcla con una composición que comprende un compuesto que produce sensación seleccionado del grupo que consiste en al menos un compuesto que da sensación refrescante, al menos un compuesto que da sensación de calentamiento y al menos un compuesto que da sensación de hormigueo.
- 10 23. La mezcla de la reivindicación 22, en donde la mezcla que comprende un compuesto que da sensación de hormigueo seleccionado del grupo que consiste en espilantol que tiene la estructura:



- 15 *Acmella ciliata*, *Acmella (Spilanthes) oppositifolia*, *Anacyclus pyrethrum* D.C., *Spilanthes acmella* L. var. *oleraceae* (Jambu) y *Heliopsis longipes* S.F. Blake (*Chilcuan*).
24. La mezcla de la reivindicación 22, en donde la mezcla se usa en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible.
- 20 25. La mezcla de la reivindicación 23, en donde la mezcla es en aumentar, potenciar o impartir aroma, sabor, efecto quemestético y/o efecto antibacteriano en o a un material consumible.

FIG. 1





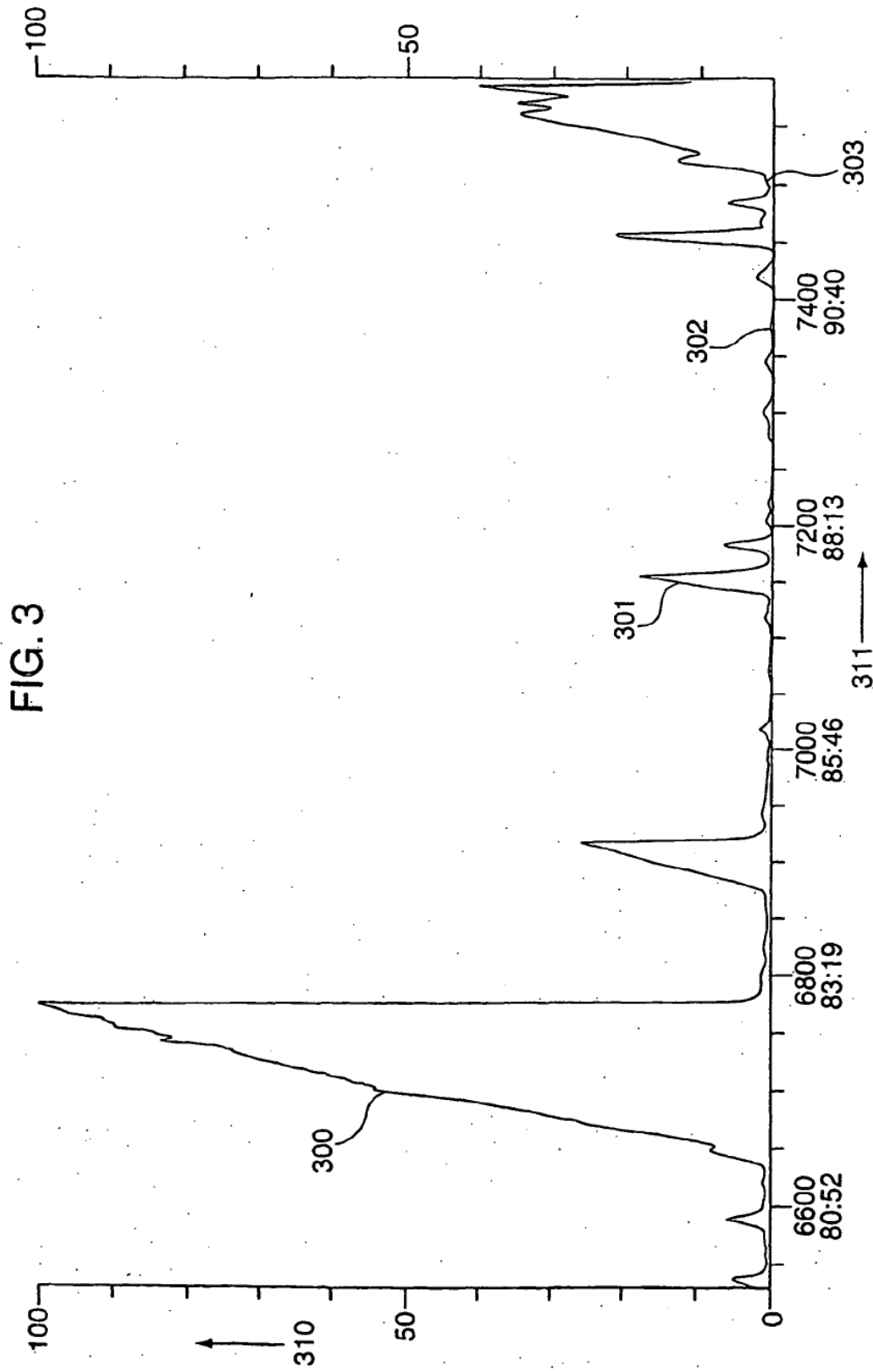


FIG. 4

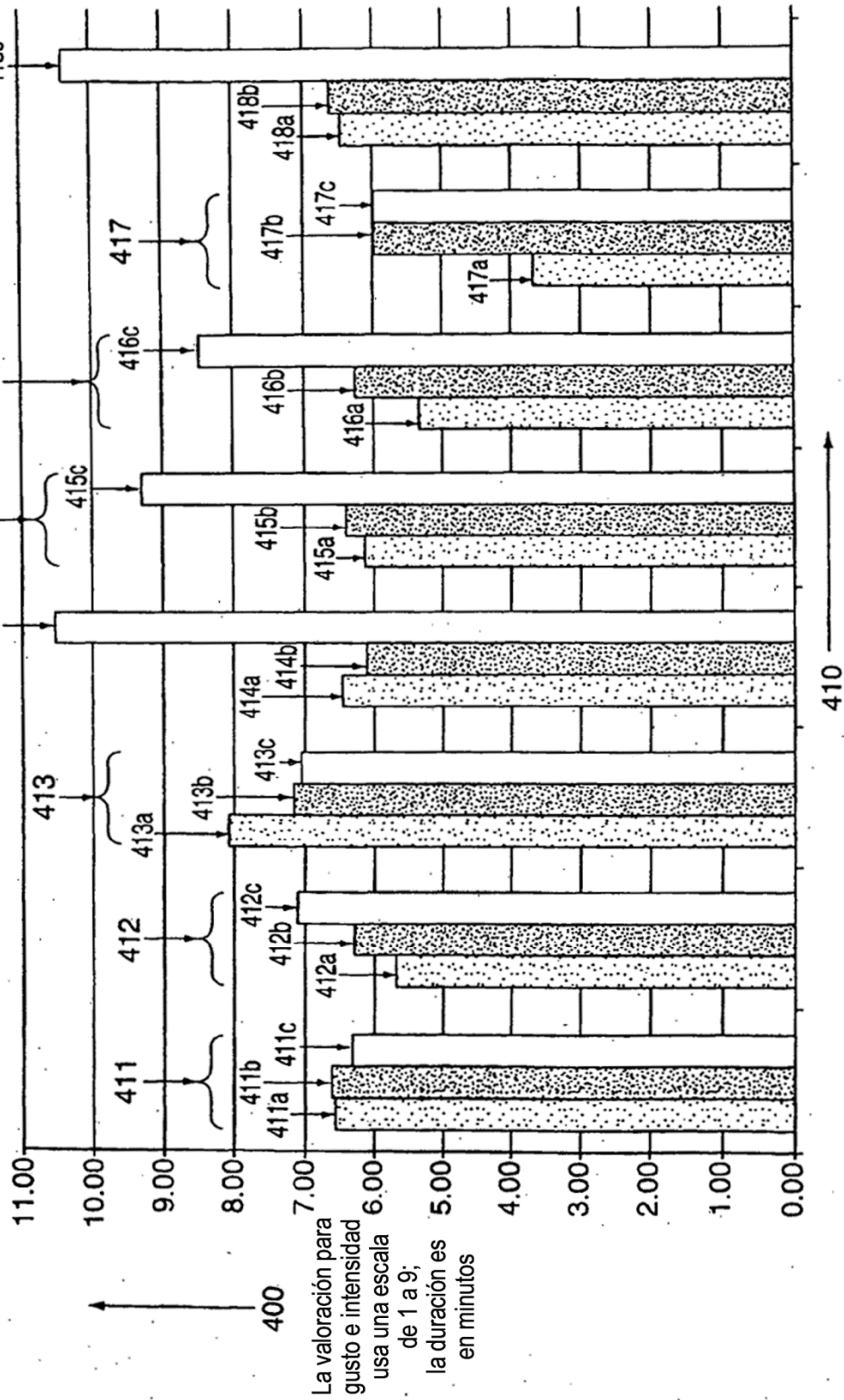


FIG. 5

