

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 162**

51 Int. Cl.:

C07D 311/96 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10718135 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2424852**

54 Título: **Derivados de 2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno útiles en composiciones de fragancia**

30 Prioridad:

29.04.2009 US 173630 P

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

09.01.2014

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**GOEKE, ANDREAS y
ZOU, YUE**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 437 162 T3

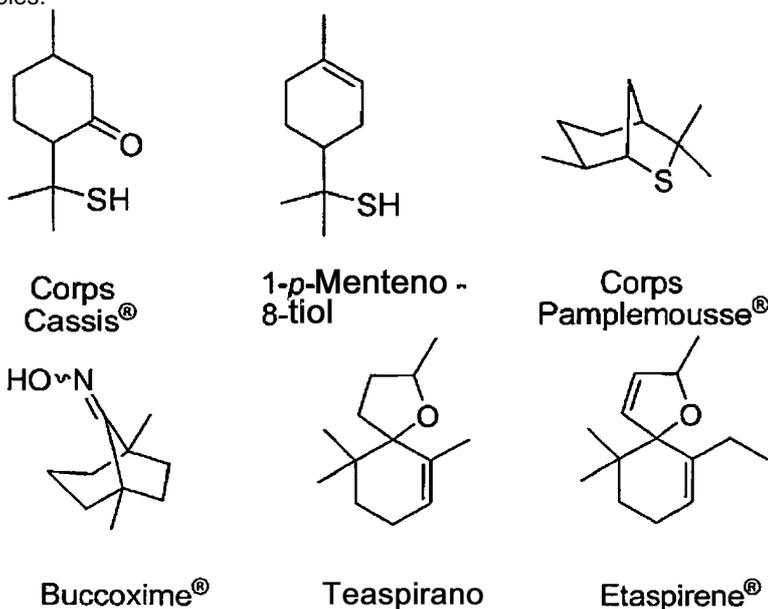
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno útiles en composiciones de fragancia

5 Se dan a conocer 1-alcoxi-2-oxaspiro[5.5]undec-8-enos sustituidos y su utilización como sustancias odorantes. La presente divulgación se refiere, además, a un método para su preparación y a composiciones de aroma y de fragancia que los comprenden.

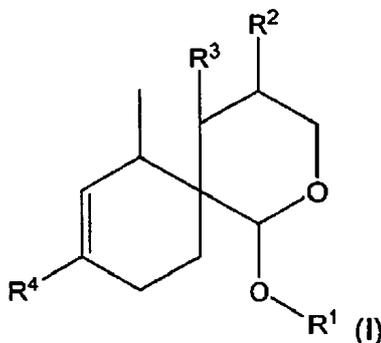
10 Convencionalmente, se han seleccionado compuestos que tienen características de pomelo y casis entre compuestos orgánicos que contienen azufre, tales como Corps Cassis[®], Corps Pamplermousse[®] y 1-p-Menteno-8-tiol (mercaptano de pomelo), y compuestos orgánicos que no contienen azufre tales como Buccoxime[®], Teaspirano y Etaspiren[®]. Sin embargo, la utilización de compuestos que no contienen azufre conocidos es costosa y la utilización de compuestos que contienen azufre tiende a ser inestable en diversas aplicaciones y puede causar olores anormales desagradables.



20 Por lo tanto, sigue existiendo una gran demanda de disponer de nuevos compuestos que potencien, modifiquen o mejoren notas de olor, en particular compuestos que poseen características de casis y pomelo.

Actualmente se ha descubierto, sorprendentemente, que los 1-alcoxi-2-oxaspiro[5.5]undec-8-enos constituyen nuevas sustancias odorantes de pomelo y casis que no poseen las desventajas de los compuestos de la técnica anterior y, por lo tanto, son nuevos ingredientes valiosos para la industria de aromas y fragancias.

25 Por consiguiente, en un primer aspecto, se da a conocer la utilización como fragancia o aroma de un compuesto de fórmula (I)



en la que

30 R¹ se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ (metilo, etilo, propilo, isopropilo) y alqueno C₂-C₃ (vinilo, alilo, propenilo, 1-metilvinilo);

R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden uno o más centros quirales y, como tales, pueden existir en forma de una mezcla de estereoisómeros, o pueden resolverse como formas isoméricamente puras. La resolución de estereoisómeros se añade a la complejidad de fabricación y purificación de estos compuestos y, por lo tanto, es preferente utilizar los compuestos en forma de mezclas de sus estereoisómeros simplemente por razones económicas. Sin embargo, si se desea preparar estereoisómeros individuales, esto puede conseguirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC y GC preparativas, cristalización o síntesis estereoselectiva.

En realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo que comprende 1-metoxi-7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno; 1-metoxi-7-metil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno; 1-metoxi-5,7-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno; y 1-metoxi-5,7,9-trimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse solos, como mezclas de los mismos o en combinación con un material de base. Tal como se utiliza en el presente documento, el "material de base" incluye todas las moléculas odorantes conocidas seleccionadas entre la amplia gama de productos naturales y moléculas sintéticas disponibles actualmente, tales como aceites esenciales, alcoholes, aldehídos y cetonas, éteres y acetales, lactonas, macrociclos y heterociclos y/o mezclados con uno o más ingredientes o excipientes utilizados convencionalmente junto con sustancias odorantes en composiciones de fragancia, por ejemplo, materiales portadores y otros agentes auxiliares utilizados habitualmente en la técnica.

Tal como se utiliza en el presente documento, "composición de fragancia" se refiere a cualquier composición que comprende, como mínimo, un compuesto de fórmula (I) y un material de base, por ejemplo un diluyente utilizado convencionalmente junto con sustancias odorantes, tales como dipropilenglicol (DPG), miristato de isopropilo (IPM), citrato de trietilo (TEC) o alcohol (por ejemplo etanol).

La siguiente lista comprende ejemplos de moléculas odorantes conocidas, que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I):

- aceites esenciales y extractos, por ejemplo absoluto de musgo de roble, aceite de albahaca, aceites de frutas tales como aceite de bergamota y aceite de mandarina, aceite de arrayán, aceite de palmarrosa, aceite de pachulí, aceite de petitgrain, aceite de jazmín, aceite de rosa, aceite de madera de sándalo, aceite de ajeno, aceite de lavanda o aceite de ylang-ylang;

- alcoholes, por ejemplo alcohol cinámico, cis-3-hexenol, citronelol, EbanolTM, eugenol, famesol, geraniol, Super MuguetTM, linalol, mentol, nerol, alcohol feniletílico, rodinol, SandaloreTM, terpineol o TimberolTM;

- aldehídos y cetonas, por ejemplo anisaldehído, α -amilcinamaldehído, GeorgywoodTM, hidroxicitronelal, Iso E[®] Super, Isoraldeine[®], Hedione[®], Lilial[®], maltol, Metil cedril cetona, metilionona, verbenona o vanilina;

- éteres y acetales, por ejemplo AmbroxTM, éter geranilmetílico, óxido de rosa o SpirambreneTM;

- ésteres y lactonas, por ejemplo acetato de bencilo, acetato de cedrilo, γ -decalactona, Helvetolide[®], γ -undecalactona o acetato de vetilvenilo;

- macrociclos, por ejemplo ambretolide, brasilato de etileno o Exaltolide[®];

- heterociclos, por ejemplo isobutilquinolina.

Los compuestos, según la fórmula (I), pueden utilizarse en una amplia gama de aplicaciones de fragancia (formulaciones de producto), por ejemplo, en cualquier sector de perfumería fina y funcional, tales como perfumes, productos para el cuidado ambiental, productos domésticos, productos de lavandería, productos para el cuidado corporal y cosméticos. Los compuestos pueden emplearse en cantidades que varían ampliamente, dependiendo de la aplicación específica y de la naturaleza y cantidad de otros ingredientes odorantes. La proporción es habitualmente del 0,001 al 25 por ciento en peso de la aplicación. En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse en un suavizante de tejidos en una cantidad del 0,001 al 5 por ciento en peso. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en perfumería fina en cantidades del 0,01 al 5 por ciento en peso, en otras realizaciones entre el 0,01 y el 5 por ciento en peso. Sin embargo, estos valores se presentan solamente a modo de ejemplo, dado que el perfumista experimentado también puede conseguir efectos o puede crear nuevos acordes con concentraciones menores o mayores.

Los compuestos tal como se han descrito anteriormente en el presente documento pueden emplearse en una base de producto de consumo simplemente mezclando directamente el compuesto de fórmula (I), una mezcla del mismo, o una composición de fragancia que comprende, como mínimo, un compuesto de fórmula (I), con la base de producto de consumo; o pueden, en una etapa anterior, ser retenidos con un material de retención, por ejemplo, polímeros, cápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formadores de película, absorbentes, tales como carbono o zeolitas, oligosacáridos cíclicos y mezclas de los mismos, o pueden unirse químicamente a sustratos, que

están adaptados para liberar la molécula de fragancia durante la aplicación de un estímulo externo, tal como luz, una enzima o similares, y a continuación mezclarse con la base de producto de consumo.

5 Por lo tanto, adicionalmente se da a conocer un método de fabricación de una aplicación de fragancia, que comprende la incorporación de un compuesto de fórmula (I), como un ingrediente de fragancia, mezclando directamente el compuesto con la base de producto de consumo o mezclando una composición de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I), que puede mezclarse, a continuación, con una base de producto de consumo, utilizando técnicas y métodos convencionales. A través de la adición de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla del mismo, tal como se ha descrito anteriormente, las notas de olor de una base de producto de consumo se mejorarán, potenciarán o modificarán.

10 Por lo tanto, se da a conocer, además, un método para mejorar, potenciar o modificar una base de producto de consumo por medio de la adición a ella de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla del mismo.

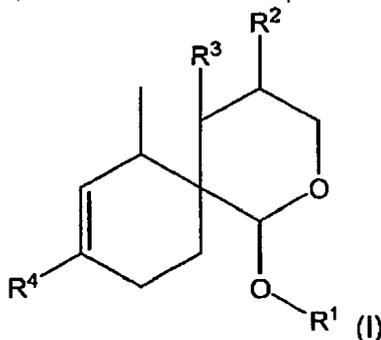
15 También se da a conocer una aplicación de fragancia que comprende:

- a) como sustancia odorante un compuesto de fórmula (I), o una mezcla del mismo; y
- 20 b) una base de producto de consumo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "base de producto de consumo" se refiere a una composición para su utilización como producto de consumo para cumplir acciones específicas, tales como limpiar, suavizar y cuidar o similares. Los ejemplos de dichos productos incluyen perfumería fina, por ejemplo perfume y *eau de toilette*, productos domésticos para el cuidado de tejidos y productos para el cuidado personal tales como detergentes para el cuidado de ropa sucia, acondicionadores de enjuague, composición para la limpieza personal, detergente para lavavajillas, limpiador de superficies; productos de lavandería, por ejemplo suavizante, lejía, detergente; productos para el cuidado corporal, por ejemplo champú, gel de ducha; productos para el cuidado ambiental y cosméticos, por ejemplo desodorante, crema facial. Esta lista de productos se proporciona a modo de ilustración y no debe considerarse como limitante en absoluto.

A nuestro entender, ninguno de los compuestos que caen dentro del alcance de la definición de fórmula (I) se describen en la bibliografía y, por lo tanto, son novedosos por derecho propio.

35 Por consiguiente, en un aspecto adicional, se da a conocer un compuesto de fórmula (I)



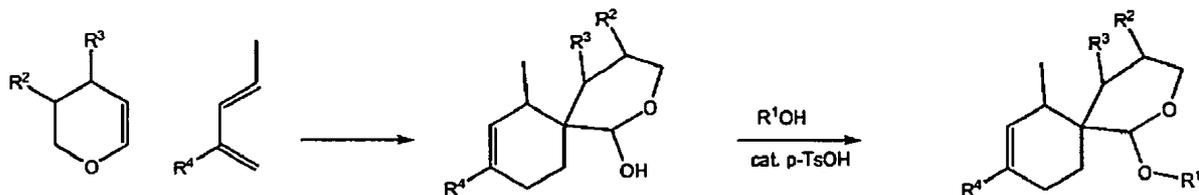
en la que

40 R¹ se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ (metilo, etilo, propilo, isopropilo) y alqueniilo C₂-C₃ (vinilo, alilo, propenilo, 1-metil vinilo); y

R², R³, y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante reacción del hemiacetal de fórmula (II) correspondiente con el alcohol R¹OH correspondiente en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador ácido en condiciones conocidas por el experto en la materia, tal como se muestra en el esquema 1 a continuación. La preparación del hemiacetal de fórmula (II) es descrita, por ejemplo, por Yue Zou y otros (Chem. Eur. J. 2008, 14, 5335 - 5345).

Esquema 1:



La presente invención se describe adicionalmente a continuación en referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Estos ejemplos tienen solamente fines ilustrativos y se entiende que un experto en la materia puede realizar variaciones y modificaciones.

Ejemplo 1: 1-Metoxi-7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno

Se agitó una solución de 7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-en-1-ol (5,0 g, 26 mmol) y p-TsOH (50 mg) en metanol (20 ml) a la temperatura de reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con MTBE, se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se destiló de balón a balón para dar un aceite incoloro (4,3 g, 80%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,26-5,23 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,97-1,33 (m, 9H), 1,61 (sa, 3H), 0,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 130,7 (s), 126,3 (d), 103,9 (d), 59,2 (t), 54,5 (c), 37,8 (d), 36,6 (s), 26,5 (t), 25,2 (t), 23,2 (c), 21,6 (2t), 15,6 (c) ppm. GC/MS (EI), endoisómero (principal): 210 (M⁺, 1), 178 (49), 163 (9), 150 (10), 135 (16), 121 (21), 107 (100), 93 (34), 79 (30), 67 (14), 41 (17).

Descripción del olor: verde, afrutado, floral, casis, pomelo.

Ejemplo 2: 1-Metoxi-7-metil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-en-1-ol, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,56-5,48 (m, 2H), 4,11 (s, 1 H), 3,77-3,52 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,98-1,30 (m, 9H), 0,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 132,0 (s), 123,9 (d), 103,7 (d), 59,2 (t), 54,5 (c), 37,6 (d), 36,8 (s), 25,2 (t), 21,7 (t), 21,5 (t), 21,2 (t), 15,5 (c) ppm. GC/MS (EI), endoisómero (principal): 196 (M⁺, 4), 164 (33), 149 (2), 136 (7), 121 (17), 108 (36), 93 (100), 79 (31), 67 (8), 41 (11).

Descripción del olor: eucalipto, afrutado, mentolado, pomelo, cítrico.

Ejemplo 3: 1-Metoxi-5,7,9-trimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno

El compuesto del título se preparó a partir de 5,7,9-trimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-en-1-ol, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, produciendo 4 isómeros en una relación de 1:1:1:2.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,31-5,03 (m, 1H), 4,40, 4,35, 4,26, 4,10 (4s, 1H), 3,94-3,73 (m, 1 H), 3,58-3,40 (m, 1 H), 3,31-3,30 (m, 4H), 2,48-1,17 (m, 10H), 1,11-1,09 (m, 3H), 0,97-0,80 (m, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) isómero principal: 131,8 (s), 126,4 (d), 104,5 (d), 56,0 (t), 55,3 (c), 38,7 (s), 34,2 (d), 29,1 (d), 28,3 (d), 28,9 (t), 23,2 (c), 21,7 (t), 17,1 (c), 16,5 (c) ppm. GC/MS (EI): 224 (M⁺, 6), 192 (68), 177 (16), 136 (26), 121 (79), 107 (100), 93 (34), 79 (14), 67 (16), 55 (15), 41 (14).

Descripción del olor: pomelo, amaderado, casis, pino.

Ejemplo 4 (Comparación): 1-Metoxi-8,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno

El compuesto del título se preparó a partir de 8,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-en-1-ol, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, produciendo 2 isómeros en una relación de 1:1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,21, 4,06 (2s, 1 H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,36, 3,35 (2s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,97-1,21 (m, 9H), 1,60, 1,59 (2s, 6H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 124,8, 123,7, 123,5, 123,3 (2s), 105,4, 102,6 (d), 60,5, 59,6 (t), 55,2, 55,1 (c), 39,5, 39,2 (t), 35,4, 35,2 (s), 30,8, 30,1 (t), 28,2, 28,0, 28,0, 21,3 (2t), 19,3, 19,2 (c), 18,7, 18,6 (c) ppm. GC/MS (EI): 210 (M⁺, 1), 178 (100), 163 (78), 150 (18), 135 (13), 121 (15), 107 (72), 93 (25), 79 (17), 67 (9), 41 (11).

Descripción del olor: débil, similar a disolvente, alcanforáceo.

Ejemplo 5 (Comparación): 1-Metoxi-6,8-dimetil-2-oxaspiro[4.5]dec-7-eno

El compuesto del título se preparó a partir de 6,8-dimetil-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ol y metanol, según el ejemplo 1, produciendo 2 isómeros en una relación de 7:3.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), isómero principal: 5,43-5,41 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,17-3,14 (m, 7H), 1,63 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 131,2 (s), 127,4 (d), 109,5 (d), 66,1 (t), 54,3 (c), 48,2 (s), 35,5 (d), 31,8 (t), 27,2 (t), 23,2 (c), 22,9 (t), 17,8 (c) ppm. GC/MS (EI), endoisómero(principal): 196 (M⁺, 1), 164 (62), 149 (22), 136 (19), 121 (43), 108 (79), 93 (100), 83 (47), 67 (22), 55 (17), 41 (17).

Descripción del olor: amaderado, floral, marino

Ejemplo 6: Composición de fragancia con un acorde afrutado, melocotón crujiente y floral

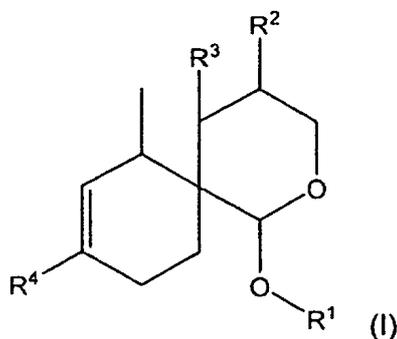
	Partes en peso 1/1000
1-Metoxi-7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno	20
Acetato de cis-hexenilo	5
Agrumex™ (acetato de 2-tert-butil-ciclohexilo)	200
Aldehído hexilcinámico	50
Aldehído C10 (decanal)	7
Glicolato de alilamilo	5
Amber core™ (1-(2-tert-butilciclohexiloxi)butan-2-ol)	70
Butirato de amilo	1
Butirato de dimetilbencilcarbinilo	5
Citronelol	50
Ciclal C (2,4-Dimetilciclohex-3-enocarbaldehído)	5
Gamma decalactona	30
Dipropilenglicol	2,7
Galaxolido al 66% en IPM (4,6,6,7,8,8-hexametil-1,3,4,6,7,8-hexahidrociclopenta[g]isocromeno)	100
cis-3-Hexenol	3
Isopropil-4-metiltiazol	0,3
Linalol	150
Manzanate™ (2-metilpentanoato de etilo)	25
2-metilbutirato de etilo	15
Pomarose™ ((2E)-5,6,7-trimetilocta-2,5-dien-4-ona)	3
Óxido de rosa	3
Terpenos de naranja dist.	250

En esta composición de fragancia, el 1-metoxi-7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno (Ejemplo 1) refuerza el olor a fruta crujiente del acorde y equilibra las notas de salida y de corazón.

Aunque las realizaciones se han descrito en detalle a través de la descripción anterior y los ejemplos precedentes, estos ejemplos son con fines de ilustración solamente y se entiende que un experto en la materia puede realizar variaciones y modificaciones sin alejarse del alcance de la divulgación. Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente no son solamente alternativas, sino que pueden combinarse.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la que

R¹ se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ y alqueno C₂-C₃; y, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que comprende

- 10 1-metoxi-7,9-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno;
 1-metoxi-7-metil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno;
 1-metoxi-5,7-dimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno; y
 1-metoxi-5,7,9-trimetil-2-oxaspiro[5.5]undec-8-eno.

15 3. Utilización, como aroma o fragancia, de un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1.

4. Método para mejorar, potenciar o modificar una base de producto de consumo por medio de la adición a ella de una cantidad olfativamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, o una mezcla del mismo.

20 5. Aplicación de fragancia que comprende, como sustancia odorante, un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, y una base de producto de consumo .

25 6. Aplicación de fragancia, según la reivindicación 5, en la que la base de producto de consumo se selecciona entre fragancia fina, productos domésticos, productos de lavandería, productos para el cuidado corporal, productos cosméticos y productos para el cuidado ambiental.

7. Composición de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, o una mezcla del mismo, y un material de base.

30 8. Composición de fragancia o de aroma que comprende un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, y en la que dicho compuesto proporciona una nota de casis y/o pomelo a la composición.

35 9. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, vinilo, alilo, propenilo o 1-metilvinilo.