(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 646 921**

(51) Int. CI.:

C11B 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2013 PCT/EP2013/073560**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072519**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2013 E 13799496 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2917317**

(54) Título: **Mejoras en compuestos orgánicos o relacionadas con los mismos**

(30) Prioridad:

12.11.2012 GB 201220341

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

FLACHSMANN, FELIX;
NATSCH, ANDREAS y
BACHMANN, JEAN-PIERRE

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

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

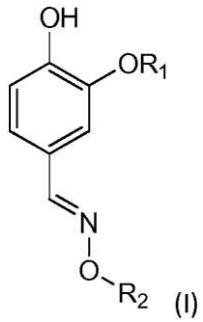
Mejoras en compuestos orgánicos o relacionadas con los mismos

La presente invención se refiere a ingredientes de fragancia y a preparaciones de fragancia, para proporcionar notas de olor deseables a productos de consumo, en particular, se refiere a aceites de fragancia que pueden utilizarse como sustitutos, total o parcialmente, del compuesto isoeugenol, en controversia por ser alérgeno. El isoeugenol es un ingrediente ampliamente utilizado en perfumería. Se valora por sus acordes florales y florales-especiados, tales como de clavel y lirio. En principio, puede utilizarse en un amplio intervalo de dosis, por ejemplo, entre el 0,1 y el 10% en peso. Sin embargo, debido a las preocupaciones sobre su potencial para provocar alergias en la piel, para la mayoría de los propósitos prácticos, su utilización está limitada a 200 ppm en productos de consumo, lo que corresponde a una utilización de, aproximadamente, del 0,2 al 2% en un aceite de fragancia. Contact Dermatitis, 1999, 41, 272-275 describe la utilización de acetato de isoeugenilo como sustituto no alergénico del isoeugenol.

Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar ingredientes que puedan utilizarse en preparaciones de fragancia como sustitutos del isoeugenol o cuya utilización en preparaciones de fragancia pueda reducir sustancialmente la cantidad de isoeugenol utilizado en estas preparaciones.

Entre los ingredientes de fragancia que muestran notas florales-especiadas, tales como el isoeugenol, se incluyen la vainillina y el metil diantilis. Sin embargo, la utilización de cada uno de estos ingredientes no está exenta de problemas. Por ejemplo, la vainillina muestra una tendencia a la decoloración cuando se utiliza en preparaciones de fragancia en una gama de bases para el consumidor. Por otra parte, el metil diantilis es difícil de utilizar en los aceites de perfume, debido a su alta solubilidad en agua y, como resultado, no se puede formular fácilmente en cantidades suficientemente elevadas para la mayoría de las aplicaciones de consumo. Además de esto, niveles de utilización del metil diantilis por encima del 1 o 2% en el aceite de fragancia tienen un perfil hedónico algo indeseable, en particular, comienza a imponer notas de guayacol o fenólicas no deseadas. Sigue existiendo la necesidad de ingredientes de fragancia que puedan utilizarse en aceites de fragancia, ya sea como una sustitución parcial o completa para el isoeugenol, cuyos ingredientes no sean alergénicos y muestren una buena estabilidad del color en las bases de productos de consumo al almacenarse en condiciones aceleradas.

En un primer aspecto, la presente invención da a conocer un aceite de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 representa un grupo metilo o un grupo etilo y R_2 representa un grupo metilo o etilo, comprendiendo adicionalmente uno o más ingredientes de perfume, en el que el aceite de fragancia comprende menos del 1% en peso de isoeugenol. Compuestos particulares de fórmula (I) son aquellos en los que R_1 es metilo y R_2 es metilo; o en los que R_1 es metilo y R_2 es etilo. El más preferente es el compuesto en el que R_1 es etilo y R_2 representa un grupo metilo.

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de isómeros E y Z sobre el doble enlace carbono-nitrógeno. Cuando se hace referencia en el presente documento a un compuesto de fórmula (I), se pretende que incluya el isómero E o Z en forma pura, así como mezclas de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) se conocen en la técnica. De hecho, algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus descripciones de olor se dan a conocer en el documento EP 0672746 B1. En particular, se describe que la 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído O-metiloxima tiene un olor a vainilla, especiado. Sin embargo, el presente solicitante no pudo encontrar ninguna referencia en la bibliografía relacionada con composiciones de perfume que contuvieran estos compuestos específicos en combinación con, como mínimo, un ingrediente de perfume adicional y, por consiguiente, el presente solicitante no pudo encontrar ninguna referencia a la eficacia de estos compuestos en composiciones de perfume o en productos de consumo que los contuvieran. De hecho, los éteres de oxima tienden a tener umbrales de precepción del olor mucho más elevados que sus correspondientes aldehídos. Por ejemplo, mientras que el (2E, 6Z)-nona-2,6-dienal tiene un umbral de percepción de 0,06 ng/l de aire, su correspondiente éter oxima-(1E, 2E, 6Z)-nona-2,6-dienal O-metiloxima tiene un umbral de percepción de 2,94 ng/l. De manera similar,

mientras que el 3-(3-isopropilfenil)butanal tiene un umbral de percepción de 0,07 ng/l, su correspondiente éter de oxima–(E)-3-(3-isopropilfenil)butanal O-metiloxima tiene un umbral de percepción de 22,4 ng/l.

Dado que los éteres de oxima son generalmente mucho más débiles que sus aldehídos fragantes correspondientes, tal vez no sorprenda que no sean interesantes para los perfumistas y no se mencione en la bibliografía ninguna composición de perfume que los contenga. Los éteres de oxima de la presente invención son inusuales porque son inusitadamente poderosos (de hecho, en el caso de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído O-metiloxima, éste es comparable en potencia al poderoso odorante etilvainillina).

Además, el presente solicitante descubrió que, sorprendentemente, mientras que el isoeugenol, así como ciertos "sustituyentes" de isoeugenol, tales como la vainillina muestran inestabilidad del color en las bases de productos de consumo, los éteres de oxima de fórmula (I) son estables en color. Por la expresión "estable en color" se entiende que cuando se dosifica en una base de producto de consumo incolora al 0,02% y se mantiene en almacenamiento durante 4 semanas a 45°C, las bases que contienen los compuestos de fórmula (I) permanecen incoloras tras la inspección visual. Por otro lado, las bases que contienen isoeugenol y "sustitutos" de isoeugenol, tales como la vainillina, a la misma concentración, estaban decoloradas y aparentemente tenían tonos amarillentos, anaranjados, amelocotonados o marrones.

En una realización particular de la presente invención, se da a conocer un aceite de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I) y, además, uno o más ingredientes de perfume, más particularmente el compuesto en el que R_1 representa etilo y R_2 representan el grupo metilo y sin isoeugenol. En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un producto de consumo, tal como se define en la reivindicación 7.

En aún otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un producto de consumo que comprende un aceite de fragancia, tal como se define en las reivindicaciones 1-5, más particularmente que comprende el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 representa etilo y R_2 representa un grupo metilo y sin isoeugenol.

En aún otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un producto de consumo, que comprende un aceite de fragancia, tal como se define en las reivindicaciones 1-5 y el isoeugenol, más particularmente que comprende el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 representa etilo y R_2 representa un grupo de metilo, en el que el nivel de isoeugenol es inferior a 100 ppm.

Los compuestos de fórmula (I), debido a sus perfiles de olor deseables y/o a su buena estabilidad de color o a su bajo potencial alergénico, proporcionan al perfumista la latitud para utilizarlos en cantidades amplias y, por supuesto, con menos restricción en su nivel de utilización que el que actualmente se impone para el isoeugenol o los "sustitutos" del isoeugenol, tales como vainillina o metil diantilis.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en niveles que van desde el 0,1% hasta 20% en peso en un aceite de fragancia, correspondiente a niveles de utilización de 10 a 2000 ppm en un producto de consumo.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) tienen niveles de utilización mucho más amplios que el isoeugenol y pueden ser utilizados a niveles superiores que el isoeugenol en aceites de fragancia y en una amplia gama de categorías de productos de consumo.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación desodorante o antitranspirante en una cantidad de 50 a 1000 ppm.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación de enjuague, tal como champú y acondicionador de cabello, en una cantidad de 100 a 1000 ppm.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación de acondicionador de tela en una cantidad de 50 a 1000 ppm.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación de detergente líquido en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación de limpiador de inodoros en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una formulación de limpiador multiusos en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de fórmula (I) mostraban también un olor muy natural de tipo ilang ilang. La utilización de extractos de ilang ilang (*Cananga odorata*) se limita al 0,06% en peso en productos de la categoría 2 de IFRA (composiciones antitranspirantes/desodorantes).

En estos productos, en los que se desea una nota de tipo ilang ilang, se deduce que compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como sustitutos parciales o totales de extractos de ilang ilang. El aceite de fragancia puede constar de un compuesto de fórmula (I) y extracto de ilang ilang, más particularmente, el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 representa etilo y R_2 representan un grupo metilo, en el que el nivel de extracto de ilang ilang es menos del 1% en peso, o incluso no está presente extracto de ilang ilang. En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición antitranspirante o desodorante que comprende un aceite de fragancia, tal como los definidos en las reivindicaciones 1-5 y extracto de ilang ilang a un nivel de 600 ppm o menos, más particularmente, que comprenden el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 representa etilo y R_2 representa un grupo metilo.

En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición antitranspirante o desodorante que comprende un aceite de fragancia, tal como como los definidos en las reivindicaciones 1-5, más particularmente que comprende el compuesto en el que R_1 representa etilo y R_2 representa un grupo metilo y sin extracto de ilang ilang. El presente solicitante no es consciente, sin embargo, de cualquier ingrediente único de fragancia que tenga un perfil de olor que corresponda de manera precisa al del isoeugenol o el ilang ilang. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) poseen un perfil de olor similar al del isoeugenol o el ilang ilang, pero no exactamente igual. Como tal, los perfumistas podrían desear mezclar los compuestos de fórmula (I) con ciertos otros ingredientes de perfume para proporcionar aceites de fragancia que tuvieran más conformidad con el perfil de olor del isoeugenol o el ilang ilang, o incluso para conseguir una equivalencia sustancial con el perfil de olor del isoeugenol o el ilang ilang. Se entiende por "equivalencia sustancial" que un jurado de no expertos, por ejemplo, consumidores, sería incapaz de detectar una diferencia entre un producto de consumo que contiene isoeugenol o ilang ilang y el mismo producto que contiene un aceite de fragancia que contiene un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

En una realización particular de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) puede formar un aceite de fragancia en combinación con uno o más de los ingredientes del perfume seleccionados entre el grupo que comprende Agrumex, glicolato de alilamilo, ambretólido, Ambrofix, salicilato de amilo, aldehído anísico, acetato de bencilo, benzoato de bencilo, salicilato de bencilo, acetato de bornilo, acetato de 4-t-butilciclohexilo, Cetalox, citral, citronelol, acetato de citronelilo, cumarina, ciclamen aldehído, alfa damascona, delta damascona, gamma decalactona, decanal, dihidromircenol, óxido de difenilo, dodecanal, ebanol, etillinalol, etilmaltol, 2-metilbutirato de etilo, etilvainillina, brassilato de etileno, eugenol, evernilo, fixólido, florocicleno, galaxólido, gardenol, geraniol, acetato de geranilo, habanólido, hediona, heliotropina, Z-3-hexenol, acetato de Z-3-hexenilo, salicilato de Z-3-hexenilo, acetato de hexilo, alfa-hexil-cinamaldehído, salicilato de hexilo, indol, alfa ionona, beta ionona, Iso E Super, isoraldeína, isoeugenol, jasmacicleno, javanol, lilial, linalol, acetato de linalilo, longifoleno, maltol, manzanato, 2-(1-mercapto-1-metiletil)-5-metilciclohexanona, benzoato de metilo, metil diantilis, metilnaftilcetona, 2-metilundecanal, muscenona, nectarilo, melocotón puro, peonila, petalia, isobutirato de fenoxietilo, acetato de 2-feniletilo, fenilacetaldehído, 2-feniletanol, radjanol, rosacetol, espirogalbanona, terpineol, terpinoleno, acetato de terpinilo, tetrahidrolinalol, 4,7,7-trimetil-6-tiabiciclo[3.2.1]octano, triciclal, tropional, 9-undecenal, undecavertol y vainillina.

En una realización particular de la presente invención, si se desea un perfume que puede ser útil para reproducir el carácter del ilang ilang, se puede combinar un compuesto de fórmula (I) con uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que comprende salicilato de amilo, acetato de bencilo, benzoato de bencilo, salicilato de bencilo, citral, citronelol, acetato de citronelilo, paracresil metil éter, alfa damascona, delta damascona, decanal, dodecanal, etillinalol, 2-metilbutirato de etilo, etilvainillina, eugenol, geraniol, acetato de geranilo, habanólido, hediona, Z-3-hexenol, acetato de Z-3-hexenilo, salicilato de Z-3-hexenilo, acetato de hexilo, alfa-hexil-cinnamaldehído, salicilato de hexilo, indol, alfa ionona, beta ionona, isoeugenol, linalool, acetato de linalilo, manzanato, benzoato de metilo, metil diantilis, acetato de 2-feniletilo, fenilacetaldehído, 2-feniletanol, terpineol, terpinoleno, acetato de terpinilo, tetrahidrolinalol, triciclal y vainillina.

No es necesario que los aceites de fragancia se limiten a una mezcla de los ingredientes mencionados anteriormente, y se pueden utilizar otros ingredientes utilizados de manera común en perfumería, por ejemplo, alguno de los ingredientes descritos en "Perfume and Flavour Chemicals", S. Arctander, Allured Publishing Corporation, 1994, Illinois, EE. UU. Los aceites de fragancia de la presente invención y los productos de consumo que los contienen pueden contener también aditivos utilizados de manera común. El término "coadyuvantes" se refiere a ingredientes que pueden afectar al rendimiento de una composición, diferente su rendimiento hedónico. Por ejemplo, el coadyuvante puede ser un ingrediente que actúa como una ayuda para procesar un aceite de fragancia o producto de consumo que contiene dicho aceite de fragancia, o que puede mejorar la manipulación o el almacenamiento de un aceite de fragancia o producto de consumo. También puede ser un ingrediente que proporcione beneficios adicionales, tales como proporcionar color o textura. También puede ser un ingrediente que proporcione resistencia a la luz o estabilidad química a uno o más ingredientes contenidos en un aceite de fragancia o producto de consumo. Una descripción detallada de la naturaleza y tipo de los coadyuvantes utilizados en aceites de fragancia o productos de consumo no puede ser exhaustiva, pero tiene que mencionarse que dichos ingredientes son bien conocidos por una persona técnica en la materia. Entre los ejemplos de coadyuvantes se incluyen disolventes y cosolventes; surfactantes y emulsionantes; modificadores de la viscosidad y de la reología; agentes espesantes y gelificantes; materiales conservantes; materiales pigmentarios, tintes y colorantes; agentes extensores, de carga y de refuerzo; estabilizantes contra los efectos perjudiciales del calor y la luz, agentes de aumento de volumen, acidulantes, agentes de control del pH y antioxidantes.

Si los aceites de fragancia utilizan una mezcla de ingredientes para reproducir el carácter del isoeugenol o el ilang ilang, estos ingredientes tendrán diferentes propiedades físicas o químicas, tales como la volatilidad y la sustantividad. En consecuencia, para que los aceites de fragancia conserven un carácter coherente de isoeugenol o ilang ilang durante todo su ciclo de utilización, puede ser deseable acelerar o retrasar la liberación de uno o más ingredientes, dependiendo de la utilización final particular. Por ejemplo, cuando se utilicen los aceites de fragancia en una composición detergente de lavadoras, sería deseable formular uno o más ingredientes no sustantivos en un vehículo de administración que proporcione al o a los ingredientes la sustantividad necesaria, de manera que el carácter del isoeugenol o el ilang ilang sea evidente a lo largo de todo el ciclo de utilización, desde la botella al ciclo lavado hasta el secado.

De manera alternativa, en una aplicación de utilización final en la que un perfume debe emanar tras la dilución, como en el caso de un limpiador de superficies duras, será conveniente formular los ingredientes de tal manera que los ingredientes individuales se desarrollen sustancialmente a la misma velocidad durante el período de limpieza.

En consecuencia, uno o más de los ingredientes utilizados en dichos aceites de fragancia o productos de consumo se pueden formular en un vehículo de administración para proporcionar un efecto deseado. Entre los vehículos de administración se pueden incluir tecnologías de encapsulación. Alternativamente, el vehículo de administración puede estar en forma de un soporte sólido, por ejemplo, un material de polimérico de soporte sobre el cual uno o más ingredientes de perfume se pueden unir química o físicamente. Aun adicionalmente, se puede disolver o dispersar uno o más ingredientes de perfume en un material de matriz, que sirve para controlar la velocidad a la que dicho ingrediente o ingredientes emanan. En aún otra realización alternativa, se puede depositar uno o más ingredientes sobre un sustrato poroso, tal como una ciclodextrina, una zeolita u otro material inorgánico. En aún otra realización adicional, uno o más ingredientes pueden ser proporcionados en forma de un properfume, que reacciona en un ambiente adecuado para liberar el ingrediente de perfume de forma controlada. Los aceites de fragancia se pueden utilizar en todo tipo de productos de consumo de cuidado personal y del hogar que se establecen en las categorías IFRA. Una lista de aplicaciones, que no constituye limitación, incluye un producto de tratamiento textil, una ayuda de planchado, un paño de limpieza, un detergente para la colada, un producto de limpieza, en particular, para superficies duras o blandas, un limpiador doméstico, un producto de cuidado, un producto de cuidado del lavado, un producto de cuidado de la colada, un ambientador de estancias y un ambientador de aire, un acondicionador, un colorante, un suavizante de telas, un sustrato suavizante, un producto farmacéutico, un producto de protección de cultivos, un abrillantador, un alimento, un producto cosmético, un fertilizante, un material de construcción, un adhesivo, un blanqueador, un descalcificador, un producto de cuidado de automóviles, un producto de cuidado de suelos, un producto de cuidado de hornos, producto de cuidado de cuero o producto de cuidado de muebles, un estropajo, un desinfectante, un producto de fragancia, un eliminador de moho, una fragancia fina, una loción corporal, preparaciones del cuidado de la piel, velas, ambientadores, ambientadores eléctricos y jabones de tocador.

Entre los ejemplos concretos de productos de limpieza se incluyen los limpiadores de inodoro o los limpiadores de lavabo, suministrándose estos productos en forma de polvos, bloques, tabletas o líquidos o geles, productos de limpieza de tuberías o limpiadores drenantes, limpiadores universales o multiusos o de utilización general, tales como los utilizados universalmente para todas las superficies duras en el hogar y en el comercio, que se pueden limpiar en mojado o en húmedo, limpiadores sanitarios, limpiadores de hornos o parrillas que pueden presentarse en forma de geles o aerosoles de espuma, abrillantadores de metales, entre los que se incluyen los suministrados como paños de pulido, baños de inmersión, pastas y líquidos; limpiadores de vidrio y limpiadores de ventanas; productos de limpieza de propósito especial, por ejemplo los destinados a encimeras de vitrocerámica; limpiadores de alfombras y quitamanchas.

Entre los ejemplos concretos de productos de cuidado de automóviles se incluyen conservantes de pintura, abrillantadores de pintura, limpiadores de pintura, conservantes de lavado, champús para el lavado de automóviles, productos de autolavado y de cera, abrillantadores para metales cortados, películas protectoras para metales cortados, limpiadores de plásticos, quitamanchas de alquitrán, limpiaparabrisas, limpiadores del motor y similares.

Entre los ejemplos concretos de productos cosméticos se incluyen productos cosméticos, por ejemplo, productos de baño, productos de lavado y limpieza de la piel, productos de cuidado de la piel, máscara de ojos, productos para el cuidado labial, productos de cuidado de las uñas, productos de cuidado íntimo, productos de cuidado de los pies; productos cosméticos con efectos específicos, tales como filtros solares, productos bronceadores, productos despigmentantes, antitranspirantes, desodorantes, productos de depilación, productos de afeitado; productos cosméticos de cuidado dental, tales como productos para el cuidado dental y bucal, productos para el cuidado dental, limpiadores para prótesis dentales, adhesivos para prótesis dentales; productos cosméticos para el cuidado del cabello, por ejemplo, champús para el cabello, productos de cuidado del cabello, productos de laca de cabello, productos de fijación de cabello y productos de teñido de cabello.

Entre los ejemplos particulares de productos de tratamiento de textiles se incluyen, por ejemplo, detergentes o acondicionadores de tela.

Entre los ejemplos concretos de ambientadores de aire y fragancias de estancias se incluyen fragancias para espacios como autos, armarios, lavavajillas, refrigeradores o zapatos, y aspiradores.

A continuación, sigue una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1:

Ejemplo: Compuestos evaluados en el ensayo de KeratinoSens® para la sensibilización de la piel

La línea celular de KeratinoSens® contiene una inserción estable de un gen de luciferasa bajo el control del elemento ARE del gen de la AKR1C2. La optimización de esta línea celular y el procedimiento estándar para evaluar productos químicos se ha descrito en detalle en Emter y otros, 2010 (Emter R., Ellis G., Natsch A., 2010 "Performance of a novel keratinocyte-based reporter cell line to screen skin sensitizers in vitro. Toxicol Appl Pharmacol 245, 281-290). Las células se cultivaron durante 24 h en placas de 96 pocillos. Posteriormente, el medio se reemplazó con medio que contenía la sustancia de evaluación y el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) a un nivel final del 1%. Se evaluó cada compuesto en 12 diluciones binarias en el intervalo de 0,98 a 2000 μM. En cada repetición, se realizaron tres placas replicadas en paralelo con esta misma configuración y se preparó una cuarta placa en paralelo para la determinación de la citotoxicidad mediante un ensayo MTT. Las células se incubaron durante 48 h con los agentes de evaluación y, a continuación, se determinó la actividad de la luciferasa y la citotoxicidad. Este procedimiento completo se repitió, como mínimo, tres veces para cada producto químico. Para cada producto químico en cada repetición y a cada concentración, se determinó la inducción génica en comparación con controles de DMSO, y se determinaron los pocillos con inducción estadísticamente significativa sobre el umbral de 1,5 (es decir, actividad génica aumentada en un 50%). Además, se calculó la multiplicidad máxima de inducción ($I_{máx}$) y el valor EC1,5 (concentración en μM para la inducción por encima del umbral). Los productos químicos se clasifican como positivos (es decir, probable sensibilizador dérmico) en el ensayo si se cumplen los siguientes tres criterios (i) el valor de EC1,5 es inferior a 1000 μM en las tres repeticiones o en, como mínimo, 2 repeticiones, (ii) en la concentración más baja con una inducción génica por encima de 1,5 veces (es decir, en el valor que determina el EC 1,5), la viabilidad celular es superior al 70% y (iii) existe una aparente respuesta a la dosis global para la inducción de la luciferasa, que es similar entre las repeticiones.

La figura 1 muestra la inducción génica y las curvas de viabilidad celular para el isoeugenol y etoxi-4-hidroxibenzaldehído O-metiloxima (compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es etilo y R_2 es metilo). El segundo no indujo actividad de luciferasa por encima del umbral de 1,5 veces y, por lo tanto, se clasificó como no sensibilizante por este ensayo. Éste no tiene tampoco citotoxicidad significativa hasta 1000 micromolar. El isoeugenol, por otra parte, induce claramente al gen ya en el intervalo micromolar bajo, indicando que es un compuesto sensibilizante. Además, a concentraciones por encima de 500 micromolar es citotóxico. Estos resultados muestran que la 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído O-metiloxima puede utilizarse en formulaciones de perfumes en lugar del isoeugenol para reducir el riesgo de sensibilización al consumidor.

Ejemplo 2: Estabilidad del color en productos de consumo

Ejemplo 2a: Estabilidad del color en fragancias finas

Se preparó una disolución de la sustancia de evaluación (compuesto de fórmula (I) especificado en la siguiente tabla) en etanol de calidad de perfumería (96% EtOH, 4% agua) al 1% y al 0,5% peso/peso. Las disoluciones se colocaron en viales de vidrio transparente de 2,5 ml cerrados con tapas de plástico. Los frascos se colocaron detrás de una ventana expuesta a la luz solar interior. Se inspeccionó visualmente el color de las disoluciones durante un período de 1 mes.

Compuesto de evaluación	Color de la disolución de etanol después de 1 mes	Olor
Vainillina	amarillo	vainilla
Etilvainillina	amarillo	vainilla
Compuesto I (R_1= Et, R_2= Me)	incoloro	Vainilla especiado floral

Las disoluciones de etanol perfumadas con el compuesto I de la presente invención habrían pasado los requisitos para fragancias finas incoloras, a ambas concentraciones después de 1 mes, mientras que las que contenían vainillina o etilvainillina habían desarrollado un color amarillo no aceptable.

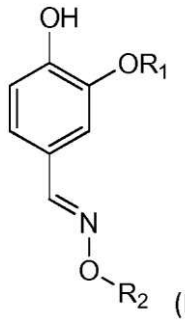
Ejemplo 2b: Estabilidad del color en jabón de barra

Se preparó una muestra de jabón de tocador estándar de sebo, mediante la adición del 2% peso/peso de una solución al 10% peso/peso en dipropilenglicol (DPG) de etilvainillina o del compuesto I (R_1= Et, R_1= Me) a la base de jabón. La barra de jabón extruida de 24x8mm se cortó en trozos de 8 cm, que se colocaron en un horno termostatizado durante 1 mes a 45°C. Se añadió una muestra de control que no contenía ningún aroma a la serie de la prueba de estabilidad. Después de un mes, el color del jabón que contenía etilvainillina se había vuelto de un

marrón chocolate, el olor era de tipo vainilla. El color del jabón que contenía el compuesto I seguía siendo como el control, su olor era de tipo vainilla especiado floral.

REIVINDICACIONES

1. Aceite de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 representa un grupo metilo o un grupo etilo y K_2 representa un grupo metilo o etilo, que comprende además uno o más ingredientes de perfume, en el que el aceite de fragancia contiene menos del 1% en peso de isoeugenol.

2. Aceite de fragancia que comprende un compuesto de fórmula (I), en el que R_1 es etilo y R_2 representa un grupo metilo.

3. Aceite de fragancia, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que no contiene isoeugenol.

4. Aceite de fragancia, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se utiliza un compuesto de fórmula (I) en un nivel que varía desde el 0,1% hasta el 20% en peso.

5. Aceite de fragancia, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende uno o más ingredientes de perfume seleccionados entre el grupo que comprende Agrumex, glicolato de alilamilo, Ambrofix, salicilato de amilo, aldehído anísico, acetato de bencilo, benzoato de bencilo, salicilato de bencilo, acetato de bornilo, acetato de 4-t-butilciclohexilo, Cetalox, citral, citronelol, acetato de citronelilo, cumarina, ciclamen aldehído, alfa damascona, g-decalactona, decanal, dihidromircenol, óxido de difenilo, dodecanal, etillinalol, 2-metilbutirato de etilo, etilvainillina, brassilato etileno, eugenol, evernilo, fixólido, florocicleno, galaxólido, gardenol, geraniol, acetato de geranilo, habanólido, hediona, heliotropina, Z-3-hexenol, acetato de Z-3-hexenilo, acetato de hexilo, alfa hexil cinamaldehído, salicilato de hexilo, indol, beta ionona, Iso E Super, isoraldeína 70, isoeugenol, jasmacicleno, lilial, linalool, acetato de linalilo, longifoleno, metil diantilis, 2-metilundecanal, muscenona, melocotón puro, peonila, isobutirato de fenoxietilo, acetato de 2-feniletilo, 2-feniletanol, rosacetol, terpineol, terpinoleno, acetato de terpinilo, tetrahidrolinalol, triciclal, tropional, undecavertol y vainillina.

6. Producto de consumo que comprende un aceite de fragancia, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

7. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en la forma de una formulación desodorante o antitranspirante, en el que un compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 50 a 1000 ppm.

8. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en forma de una formulación de enjuague, tal como champú y acondicionador de cabello, en el que un compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 100 a 1000 ppm.

9. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en forma de una formulación de cuidado de telas, tal un suavizante de telas o láminas de secadora, en el que un compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 100 a 1000 ppm.

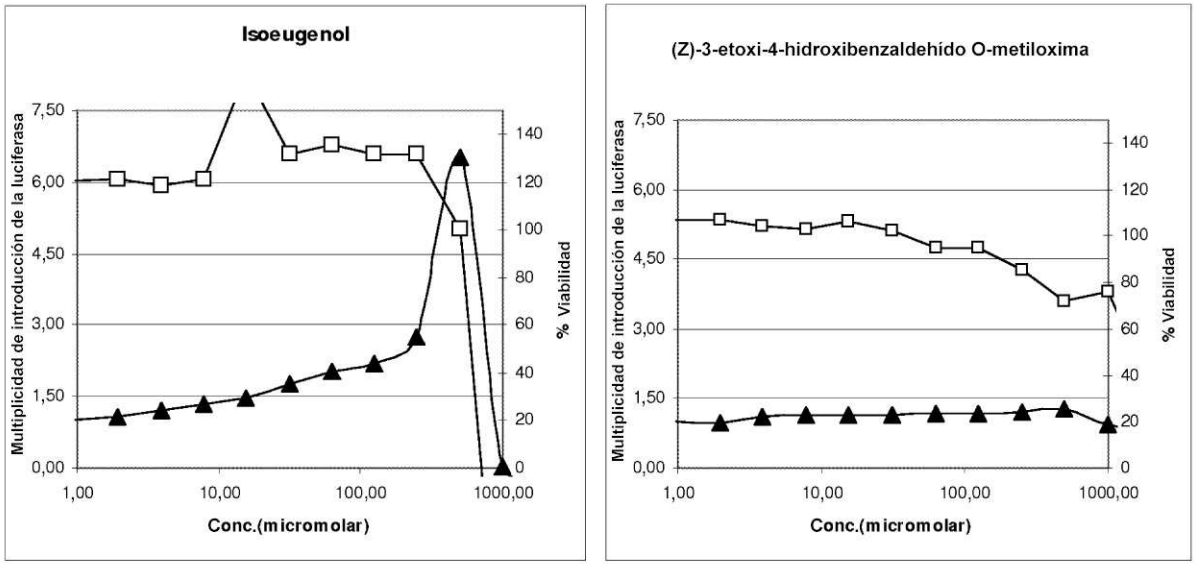
10. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en forma de una formulación de detergente líquido, en el que un compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

11. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en forma de una formulación de limpieza de inodoros, en la que compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

12. Producto de consumo, según la reivindicación 6, en forma de una formulación de limpiador multiuso, en la que un compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 10 a 1000 ppm.

13. Utilización del aceite de fragancia, según una de las reivindicaciones 1 a 5, como un sustituto del isoeugenol.

Figura 1



Comparación de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído O-metiloxima en el ensayo KeratinoSense® contra Isoeugenol. Triángulos rellenos: Inducción de la actividad de la luciferasa. Cuadrados huecos: Viabilidad celular medida mediante el ensayo MTT.