

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 427**

51 Int. Cl.:

C07D 487/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2017** **PCT/GB2017/053776**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18115822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2017** **E 17817845 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019** **EP 3359543**

54 Título: **Derivados de cucurbiturilo**

30 Prioridad:

22.12.2016 GB 201621948

05.07.2017 GB 201710811

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

05.12.2019

73 Titular/es:

AQDOT LIMITED (100.0%)

Iconix Park, London Road, Pampisford

Cambridge, Cambridgeshire CB22 3EG, GB

72 Inventor/es:

COULSTON, ROGER;

DIEC, DAVID;

NOGUEIRA, GUILHERME y

DE ROOIJ, JOHANNES GERARDUS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 734 427 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 cucurbiturilo.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo con bajo contenido de formaldehído y al uso de dicho cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo, en particular en productos de consumo e industriales y en procesos industriales.

Antecedentes de la invención

Los cucurbiturilos son conocidos por ligar una cantidad de sustancias para formar compuestos anfitrión-huésped y, por esta razón, tienen una alta aplicación potencial en un sinnúmero de aplicaciones.

- 10 De acuerdo con el estado de la técnica, la producción de los cucurbiturilos es un proceso químico que implica la policondensación de glicolurilo y formaldehído en condiciones acuosas fuertemente ácidas a temperaturas elevadas. Por ejemplo, ácido sulfúrico 9 M o ácido clorhídrico 5 M a 9 M se usan como el medio de reacción, y la temperatura de reacción es superior a 75°C, usualmente de entre 75 y 90°C. El tiempo de reacción está típicamente en el orden de las 24 horas. Un proceso de este tipo también se describe en el documento US 6 793 839.

- 15 Una desventaja principal de este proceso es la presencia de formaldehído sin reaccionar en el producto.

Las limitaciones regulatorias respecto del formaldehído están en constante crecimiento debido al potencial carcinogénico de esta sustancia. En consecuencia, la reducción del nivel de formaldehído residual en los productos de consumo es una necesidad reconocida. Por ejemplo, son muy deseables niveles de formaldehído naturales tan bajos como los medidos en material vegetal como frutas y verduras (6 a 35 ppm) (EFSA Journal 2014; 12(2):3550).

- 20 En consecuencia, es muy deseable un proceso que lleve a la formación de cucurbiturilos y/o uno o más derivados del mismo con bajos niveles de formaldehído residuales.

El documento WO 2007/014214 (Universidad de Maryland y Universidad de Pohang de Ciencias y Tecnología) se refiere a compuestos de cucurbiturilo inversos que tienen al menos un par de átomos de hidrógeno que sobresale en una de sus cavidades moleculares internas.

- 25 El documento WO 2011/077099 (Cambridge Enterprise Limited) se refiere a un método para purificar un cucurbiturilo de una mezcla, que comprende la etapa de formación de un complejo entre el cucurbiturilo y un huésped de cucurbiturilo. El complejo tiene propiedades físicas y/o químicas alteradas del cucurbiturilo que permite que el complejo sea separado de al menos otro componente de la mezcla.

Compendio de la invención

- 30 En un primer aspecto de la presente invención, se proporcionan cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo que comprende menos de 300 ppm de formaldehído, es decir, se proporcionan cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo con un nivel de formaldehído residual de menos de 300 ppm. El cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo pueden comprender menos de 200 ppm, menos de 100 ppm, menos de 50 ppm de formaldehído. Con preferencia, el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo comprenden menos de 25 ppm de formaldehído.
- 35 Con mayor preferencia, el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo comprenden menos de 10 ppm de formaldehído. Bajos niveles de formaldehído residual son ventajosos para aplicaciones en productos farmacéuticos, de cuidado personal, domésticos, industriales y de consumo.

- 40 En un segundo aspecto no reivindicado de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo que comprende la mezcla de glicolurilo o un derivado del mismo con un agente puente de metileno, en presencia de un ácido y en ausencia de cualquier formaldehído o precursor de formaldehído. En particular, el agente puente de metileno es un reactivo de dialcoximetano.

El glicolurilo se selecciona del grupo que consiste en glicolurilo no sustituido, glicolurilo metilado con alcoxi, otros derivados de ellos y una mezcla de ellos.

- 45 En un tercer aspecto no reivindicado de la invención, se proporciona un proceso for la preparación de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo que comprende la mezcla de un glicolurilo completamente metilado con alcoxi con glicolurilo no sustituido en presencia de un ácido y en ausencia de formaldehído o un precursor de formaldehído.

En una realización, el glicolurilo completamente metilado con alcoxi es tetrametoximetilglicolurilo.

- 50 En una realización, el ácido usado en el segundo y tercer aspectos no reivindicados es un ácido mineral o un ácido orgánico. El ácido se puede seleccionar de ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido toluensulfónico y ácido metansulfónico.

En una realización, el ácido es ácido metansulfónico.

En un cuarto aspecto no reivindicado de la invención, se proporciona cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo obtenidos u obtenibles por el proceso descrito en el segundo o tercer aspecto no reivindicado de la invención.

5 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo que comprende menos de 300 ppm de formaldehído y un vehículo apropiado.

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona el uso de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo descritos en el primer aspecto o el cuarto aspecto no reivindicado en productos de consumo o industriales.

Descripción detallada de la invención

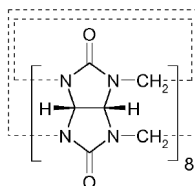
10 Los presentes inventores hallaron un proceso para preparar cucurbiturilos y/o uno o más derivados de los mismos sin añadir formaldehído o precursor de formaldehído como reactivo de partida. Los cucurbiturilos y/o uno o más derivados de los mismos obtenidos por este proceso son particularmente limpios y libres de formaldehído residual. Ventajosamente, el cucurbiturilo libre de formaldehído y/o uno o más derivados del mismo se obtienen sin necesidad de las costosas etapas de purificación requeridas a menudo con los métodos de la técnica anterior.

Cucurbiturilo

15 La presente invención proporciona cucurbiturilo libre de formaldehído y/o uno o más derivados del mismo.

El cucurbiturilo es un miembro de la familia de los cavitandos y la estructura general del cucurbiturilo se basa en la disposición cíclica de las subunidades de glicolurilo ligadas por puentes de metileno.

Por ejemplo, el cucurbit[8]urilo (CB[8]; CAS 259886-51-6) es una molécula contenedora en forma de barril que tiene ocho unidades de glicolurilo de repetición y un volumen de cavidad interna de 479Å³ (véase la estructura abajo).



20 En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[5], CB[6], CB[7], CB[8], CB[9], CB[10], CB[11], CB[12], CB[13] o CB[14].

En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[5], CB[6], CB[7], CB[8], CB[9], CB[10], CB[11] o CB[12].

En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[5], CB[6], CB[7] o CB[8].

25 En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[6].

En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[7].

En una realización, el cucurbiturilo es un compuesto CB[8].

30 El cucurbiturilo de la invención puede incluir un análogo simple de cucurbiturilo o puede incluir alternativamente dos o más cucurbiturilos de tamaño diferente seleccionados del grupo que consiste en CB[5], CB[6], CB[7], CB[8], CB[9], CB[10], CB[11], CB[12], CB[13] y CB[14]. Una mezcla de dos o más cucurbiturilos diferentes se define como CB[n],

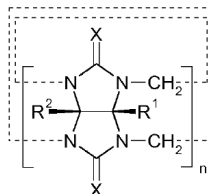
En una realización, el cucurbiturilo es una mezcla CB[n].

35 Cuando el cucurbiturilo de la invención comprende al menos dos diferentes cucurbiturilos seleccionados de CB[5], CB[6], CB[7] y CB[8], la concentración total de CB[5], CB[6], CB[7] y/o CB[8] puede ser mayor que el 75% en peso, más en particular, mayor que aproximadamente el 90% en peso, más en particular, mayor que aproximadamente el 99% en peso del peso total del cucurbiturilo. Los componentes restantes del cucurbiturilo pueden contener CB[4], CB[9] y/o cucurbiturilos superiores (es decir, CB[10] - CB[20]), ya sea como un cucurbiturilo de un tamaño o como una mezcla de estos tamaños.

Los % en peso de los cucurbiturilos descritos con anterioridad se basan en el peso total del cucurbiturilo (de todos los tamaños).

40 Los derivados de cucurbiturilo se proporcionan y se usan en las composiciones y las aplicaciones descritas en el presente documento. Un derivado de un cucurbiturilo es una estructura que tiene uno, dos, tres, cuatro o más unidades de glicolurilo sustituido. Un compuesto de cucurbiturilo sustituido puede estar representado por la siguiente

estructura:



en donde:

n es un número entero de entre 4 y 20;

5 y para cada unidad de glicolurilo:

cada X es O, S o NR³, y

-R¹ y -R² se seleccionan cada uno independientemente de -H y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: -R³, -OH, -OR³, -COOH, -COOR³, -NH₂, -NHR³ y -N(R³)₂, donde -R³ se selecciona independientemente de grupo alquilo C₁₋₂₀, grupo carboarilo C₆₋₂₀ y grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o donde -R¹ y/o -R² es -N(R³)₂, ambos -R³ forman juntos un anillo heterocíclico C₅₋₇; o -R¹ y -R² juntos son alquileo C₄₋₆ que forman un anillo carbocíclico C₆₋₈ junto con el marco de uracilo.

En una realización, una de las unidades de glicolurilo es una unidad de glicolurilo sustituida. De este modo, -R¹ y -R² son cada uno independientemente -H para n-1 de las unidades de glicolurilo.

En una realización, n es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

15 En una realización, n es 5, 6, 7 u 8.

En una realización, cada X es O.

En una realización, cada X es S.

En una realización, R¹ y R² son cada uno independientemente H.

20 En una realización, para cada unidad, uno de R¹ y R² es H y el otro se selecciona independientemente de -H y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: -R³, -OH, -OR³, -COOH, -COOR³, -NH₂, -NHR³ y -N(R³)₂. En una realización, para una unidad, uno de R¹ y R² es H y el otro se selecciona independientemente de -H y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: -R³, -OH, -OR³, -COOH, -COOR³, -NH₂, -NHR³ y -N(R³)₂. En esta realización, las restantes unidades de glicolurilo son tales que R¹ y R² sean cada uno independientemente H.

25 Con preferencia -R³ es grupo alquilo C₁₋₂₀, con máxima preferencia, grupo alquilo C₁₋₆. El grupo alquilo C₁₋₂₀ puede ser lineal y/o saturado. Cada grupo -R³ puede ser independientemente no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos se seleccionan de: -R⁴, -OH, -OR⁴, -SH, -SR⁴, -COOH, -COOR⁴, -NH₂, -NHR⁴ y -N(R⁴)₂, en donde -R⁴ se selecciona de grupo alquilo C₁₋₂₀, grupo carboarilo C₆₋₂₀ y grupo heteroarilo C₅₋₂₀. Los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente de -COOH y -COOR⁴.

En algunas realizaciones, -R⁴ no es igual que -R³. En algunas realizaciones, -R⁴ es preferiblemente no sustituido.

30 Cuando -R¹ y/o -R² es -OR³, -NHR³ o -N(R³)₂, entonces -R³ es preferiblemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, -R³ está sustituido con un sustituyente -OR⁴, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂. Cada -R⁴ es alquilo C₁₋₆ y en sí, es preferiblemente sustituido.

35 Los cucurbiturilos de la invención pueden estar en la forma nativa o se pueden modificar como se describió con anterioridad a fin de mejorar la solubilidad o la capacidad de suspensión y más en general, su formulación y manipulación.

El cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo de la presente invención se caracterizan por bajos niveles de formaldehído residual.

40 En una realización, el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo comprenden menos de 300 ppm de formaldehído, es decir, la relación en peso de formaldehído a cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo es de 300:1.000.000 o de 3:10.000, más particularmente, de menos de 200 ppm de formaldehído, más particularmente aún, de menos de 100 ppm de formaldehído, por ejemplo, de menos de 50 ppm de formaldehído, preferiblemente de menos de 25 ppm de formaldehído.

En una realización, el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo están libres de formaldehído. Como se usa en

el presente documento, la expresión “libre de formaldehído” o “sin formaldehído” pretende significar cucurbiturilo con niveles de formaldehído que son equivalentes a los hallados en la naturaleza, es decir, con menos de 25 ppm de formaldehído, más particularmente con menos de 10 ppm de formaldehído.

5 Los métodos apropiados para medir el nivel de formaldehído en cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo serán conocidos por los expertos en la técnica. El nivel de formaldehído residual en muestras se puede determinar usando HPLC con detección de fluorescencia. La derivación poscolumna de formaldehído libre se realiza usando reactivo de Nash en un compartimiento del sistema de HPLC por bomba automática. La derivación se realiza en línea, por ello, reaccionarán todas las porciones que se eluyen de la columna. La fluorescencia se usa luego para medir la cantidad de formaldehído en la muestra.

10 Proceso

El cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo con bajo contenido de formaldehído se pueden preparar mezclando glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo con un agente puente de metileno, en presencia de un ácido.

Las expresiones “agente puente de metileno” y “reactivo” se usan indistintamente a lo largo de todo el documento.

15 Se requiere que la reacción de glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo y el reactivo tenga lugar en presencia de un ácido. El ácido actúa catalizando la o las reacciones que tienen lugar. Sin el ácido, el glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo y el reactivo no reaccionarán.

20 Los ácidos apropiados para usar en los procesos descritos en el presente documento incluyen ácidos fuertes. Los ejemplos de ácidos fuertes incluyen ácidos minerales y ácidos orgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido toluensulfónico y ácido alcansulfónico. Sin embargo, en principio, se puede usar cualquier ácido.

En particular, el ácido usado es un ácido alcansulfónico. Los ejemplos de ácidos alcansulfónicos incluyen ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido n-propansulfónico, ácido isopropansulfónico, ácido n-butansulfónico, ácido isobutansulfónico, ácido sec-butansulfónico, ácido terc-butansulfónico y mezclas de los mismos.

25 En una realización, el ácido es ácido metansulfónico.

En una realización, el glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo y el ácido se mezclan simultáneamente. El ácido puede estar presente en exceso, lo que permite que el glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo se disuelvan en el ácido. El reactivo se añade luego en porciones o gota a gota al glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo y mezcla ácida.

30 Los métodos alternativos incluyen la adición simultánea del glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo, el ácido y el reactivo. Otro método implica la adición secuencial del glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo, el ácido y el reactivo. Por ejemplo, el reactivo se puede añadir al ácido seguido por el glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo.

35 El ácido puede ser un ácido heterogéneo, donde la fase del ácido es diferente de aquella de los reactivos. De modo alternativo, el ácido puede ser un ácido homogéneo, donde el ácido y los reactivos están en la misma fase.

Una vez añadidos todos los componentes, la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura comprendida entre 40°C y 200°C. De modo alternativo, el glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo y el ácido se pueden mezclar en un recipiente de reacción calentado antes de la adición del reactivo. El recipiente de reacción calentado también puede ser una temperatura de 40°C a 200°C.

40 En una realización, el proceso se lleva a cabo a una temperatura de al menos 40°C, más particularmente de al menos 80°C, más particularmente aún, de al menos 90°C. Por ejemplo, el proceso se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 200°C, en particular, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 110°C, más particularmente, de aproximadamente 75°C a 100°C. Por ejemplo, el proceso se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 75°C, de aproximadamente 85°C o de
45 aproximadamente 100°C.

El proceso se puede hacer reaccionar durante 24 horas. Más en particular, el proceso se hace reaccionar durante 20 horas, por ejemplo, hasta 18 horas. Sin embargo, son posibles tiempos de reacción más cortos y, en ciertas instancias, el proceso se hace reaccionar durante 1 hora, por ejemplo, hasta 45 minutos o hasta 30 minutos.

50 Después de un calentamiento prolongado de la mezcla de reacción, la mezcla se puede enfriar, por ejemplo, hasta temperatura ambiente.

Finalmente, los procesos descritos en el presente documento también pueden comprender una etapa de purificación. En una realización, la etapa de purificación es una etapa de lavado. Las etapas de purificación alternativas incluyen recristalización. El lavado de la mezcla de reacción se puede realizar con cualquier disolvente

apropiado. Estos disolventes serán bien conocidos por el experto en la técnica, y los ejemplos incluyen acetona y metanol. El lavado de la mezcla de reacción se requiere a menudo para remover cualquier reactivo y ácido restante. Sin embargo, como resultado de la reacción más limpia, las etapas de lavado y de secado en los procesos de la presente invención son mucho menos costosas en comparación con los procesos de la técnica anterior.

Los depuradores de formaldehído, tales como compuestos de 3-dicarbonilo, amidas, iminas, formadores de acetal, compuestos con contenido de azufre, carbono activado, amonio, aminas orgánicas, un agente oxidante o mezclas de ellos, se usan a menudo como una etapa de purificación en métodos de la técnica anterior. Estos métodos se describen en el documento US 2007/0138671. Sin embargo, nuevamente como resultado de la reacción más limpia, los procesos descritos en el presente documento minimizan, si no eliminan, la necesidad de depuradores en el producto final.

Según el derivado de glicolurilo usado, hay instancias en las que la reacción de glicolurilo no sustituido y/o un derivado del mismo en presencia de un ácido se puede llevar a cabo en ausencia de un reactivo puente de metileno. Por ejemplo, cuando los glicolurilos de partida son una mezcla de glicolurilo completamente metilado con alcoxi y glicolurilo no sustituido, no se necesita agente puente de metileno externo (por ejemplo, reactivo de dialcoximetano).

En consecuencia, en otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de cucurbiturilo que comprende la reacción de un glicolurilo completamente metilado con alcoxi con glicolurilo no sustituido en presencia de un ácido, como se describió con anterioridad, pero en ausencia de un agente puente de metileno.

En una realización, el glicolurilo completamente metilado con alcoxi es 1,3,4,6-tetrakis(metoximetil)glicolurilo (CAS No. 17464-88-9), que también se puede mencionar en todo el presente documento como tetrametoximetilglicolurilo (TMMG).

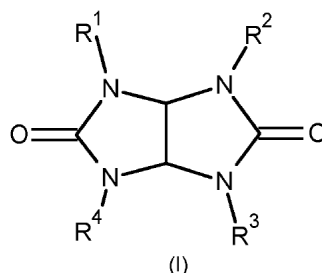
De modo importante, los procesos descritos en el presente documento se llevan a cabo en ausencia de formaldehído o precursor productor de formaldehído. El término "formaldehído" se refiere a un compuesto con la fórmula CH_2O e incluye formalina que es una solución acuosa de formaldehído. Las expresiones "precursor productor de formaldehído" o "precursor de formaldehído" se usan indistintamente a lo largo del presente documento y se refieren a polímeros y oligómeros de formaldehído que existen en equilibrio con formaldehído en agua. Los ejemplos de precursores de formaldehído incluyen paraformaldehído (un polímero lineal de formaldehído) y trioxano (un trímero cíclico de formaldehído), los cuales tienen propiedades químicas similares al formaldehído y se usan a menudo de modo indistinto. Otros precursores de formaldehído serán conocidos por el experto en la técnica.

Ventajosamente, los agentes puente de metileno de la presente invención, por ejemplo, compuestos de la fórmula (IV), no existen en equilibrio con formaldehído en agua.

Glicolurilo

Los glicolurilos son las unidades monoméricas que conforman el cucurbiturilo. Los glicolurilos se seleccionan del grupo que consiste en glicolurilo no sustituido, glicolurilo metilado con alcoxi, otros derivados de los mismos y una mezcla de los mismos.

En una realización, el glicolurilo está representado por la fórmula (I):



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Cuando al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es grupo $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, el glicolurilo se puede mencionar como un glicolurilo metilado con alcoxi. Cuando R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno, el glicolurilo se puede mencionar como glicolurilo no sustituido.

El grupo $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ es preferiblemente no sustituido.

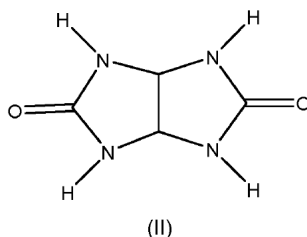
Para un glicolurilo metilado con mono-alcoxi, uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa grupo $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ mientras que los demás grupos representan hidrógeno. Para un glicolurilo metilado con di-alcoxi, dos de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan cada uno independientemente grupo $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ mientras que los demás grupos representan hidrógeno. Para un glicolurilo metilado con tri-alcoxi, tres de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4

representan cada uno independientemente grupo $-\text{CH}_2\text{-O-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ mientras que el grupo restante representa hidrógeno. Finalmente, para un glicolurilo metilado con tetra-alcoxi, cuatro de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan cada uno independientemente grupo $-\text{CH}_2\text{-O-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

5 En una realización, el glicolurilo metilado con alcoxi se selecciona de glicolurilo metilado con mono-alcoxi, metilado con di-alcoxi, metilado con tri-alcoxi y metilado con tetra-alcoxi o una mezcla de los mismos.

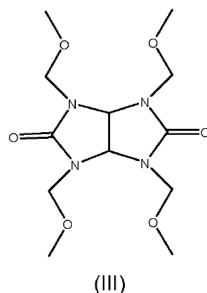
En una realización, el glicolurilo es monometoximetilglicolurilo, dimetoximetilglicolurilo, trimetoximetilglicolurilo, tetrametoximetilglicolurilo o una mezcla de los mismos.

En otra realización, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan cada uno hidrógeno y el glicolurilo es, pre II, glicolurilo no sustituido y está representado por la fórmula (II):



10 El glicolurilo no sustituido o metilado con monometoxi, metilado con dimetoxi o metilado con trimetoxi se hace reaccionar con un reactivo puente de metileno en las condiciones descritas con anterioridad en el presente documento.

En una realización, el glicolurilo es tetrametoximetilglicolurilo (TMMG), que tiene la estructura de la fórmula (III):

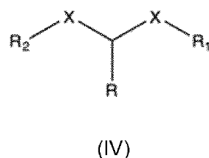


15 Cuando el glicolurilo es TMMG, la reacción de TMMG con glicolurilo no sustituido en presencia de ácido se puede llevar a cabo en ausencia de un reactivo puente de metileno, como se describió con anterioridad en el presente documento.

Reactivo

20 Determinados procesos descritos en el presente documento implican la reacción de un reactivo con glicolurilos. El reactivo debe ser un compuesto capaz de formar puentes de metileno entre las unidades de glicolurilo. El reactivo no puede ser formaldehído o un precursor de formaldehído, por ejemplo, paraformaldehído o trioxano.

Una clase de reactivos apropiados son compuestos con la fórmula (IV):



25 en donde cada X se selecciona independientemente de un átomo electronegativo;

R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, un radical hidrocarbonado no sustituido o sustituido de cadena lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado; y

R representa hidrógeno.

En una realización, cada X se selecciona de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo.

En una realización, el radical hidrocarbonado de cadena lineal, ramificado o cíclico saturado o insaturado está sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, nitro o alcoxi C₁-C₃.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (IV) incluyen dimetoximetano, dietoximetano, dipropoximetano, dibutoximetano, 1,3-dioxaciclopentano, metilidinoglicerol, 2,4-ditiapentano, bis(feniltio)metano, bis(dimetilfosfino)metano, diacetato de metileno y metanodiol.

En una realización, el reactivo se selecciona de dialcoximetano, dietoximetano y dipropoximetano.

El dialcoximetano se puede seleccionar de dimetoximetano, dietoximetano, dipropoximetano (1-(propoximetoxi)propano), diisopropoximetano (2-(isopropoximetoxi)propano), dibutoximetano (1-(butoximetoxi)butano), di(tert-butoxi)metano (2-metil-2-[(2-metil-2-propanil)oxi]metoxi)propano) y mezclas de los mismos.

En una realización, el reactivo es dimetoximetano.

Otros reactivos apropiados incluyen 1,3-ciclocetales.

Los 1,3-ciclocetales incluyen 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, glicerol formal, 1,3-dioxepano, 1,3-dioxopano, poli(vinil formal).

Otros reactivos apropiados incluyen sulfonato de alcoximetilalcano, por ejemplo, sulfonato de metoximetanmetano, bencensulfonato de metoximetilo, p-toluensulfonato de metoximetilo, metansulfonato de benciloximetilo.

Composiciones

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo con bajos niveles de formaldehído residual.

En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo, donde la composición también comprende no más de 300, preferiblemente no más de 150, más preferiblemente no más de 50, con máxima preferencia, no más de 10 ppm de formaldehído que se origina del cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo, es decir, formaldehído que se origina del proceso de preparación de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo. A modo de referencia, la manzana comprende aproximadamente 35 ppm de formaldehído.

Una composición puede ser una composición líquida o sólida, como una composición en polvo.

La composición también puede comprender excipientes tales como conservantes, tinturas, pigmentos, secuestrantes, tensioactivos y antioxidantes.

Una ventaja de una composición con bajos niveles de formaldehído residual que se origina del proceso de preparación de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo es que proporciona más espacio de formulación para incluir otros excipientes que también tienen formaldehído residual sin el nivel general de formaldehído en cualquier composición acabada como para que sea un inconveniente. Tal composición puede ser un producto de consumo.

El presente caso también proporciona un método de preparación de una composición, que comprende la etapa de mezclar cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo con bajos niveles de formaldehído residual, como se describe en el presente documento, con uno o más excipientes, tales como los usados en productos de consumo e industriales y tales como los excipientes analizados con anterioridad.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de consumo o industrial que comprende el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo de la presente invención. El producto de consumo de la invención puede ser un detergente, una composición de limpieza, un champú, un suavizante, una hoja suavizante, un acondicionador, un refrescante, un ambientador, una composición desodorizante, un desodorante personal, un vehículo para un catalizador, un dispositivo de administración de medicamentos, un dispositivo médico, un antitranspirante, un producto cosmético, una fragancia fina, una bruma corporal, una vela, un limpiador de superficies duras, una toallita limpiadora o un trapeador, un jabón, un gel de modelado, un absorbente de humedad, un dispositivo de filtración de aire, un producto de acabado, un pañal o un producto sanitario.

Otras preferencias

Todas y cada una de las combinaciones compatibles de las realizaciones descritas con anterioridad se describen explícitamente en el presente documento, como si cada combinación fuera individual y explícitamente mencionada.

Diversos aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención serán obvios para los expertos en la técnica en vista de la presente descripción.

“Y/o”, cuando se usa en el presente documento, se debe tomar como descripción específica de cada uno de los rasgos o componentes específicos con o sin el otro. Por ejemplo, “A y/o B” se ha de tomar como descripción específica de cada uno de (i) A, (ii) B y (iii) A y B, al igual que si cada uno de estableciera en forma individual en el presente documento.

- 5 A menos que el contexto indique otra cosa, las descripciones y las definiciones de los rasgos establecidos con anterioridad no están limitadas a ningún aspecto o realización particular de la invención y se aplican igualmente a todos los aspectos y realizaciones que se describen.

Determinados aspectos y realizaciones de la invención se ilustrarán ahora a modo de ejemplo 5 a 8. Los ejemplos 1 a 4 son métodos de la técnica anterior.

10 Experimental y resultados

El nivel de formaldehído residual en las muestras de cucurbiturilo se determinó por Intertek usando HPLC con detección de fluorescencia y derivación poscolumna. El método de ensayo cumplía con la Directiva EU 82/434/CEE, enmienda 90/207/CEE.

Ejemplo 1 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido clorhídrico usando paraformaldehído

- 15 Glicolurilo no sustituido (20 g) y ácido clorhídrico (37% p/v, 30 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 90°C. Paraformaldehído (8,87 g) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se calentó luego hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió al metanol (150 mL) para producir un polvo beige que se analizó por ¹H RMN.

- 20 Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) de cucurbit[5]urilo 8%, cucurbit[6]urilo 44%, cucurbit[7]urilo 28%, cucurbit[8]urilo 18%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0% cucurbit[11]urilo 0%.

El formaldehído residual por el método de HPLC era de 682 ppm.

Ejemplo 2 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido clorhídrico usando formalina

- 25 Glicolurilo no sustituido (20 g) y ácido clorhídrico (37% p/v, 30 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 90°C. Formalina (40% v/v, 21 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hasta metanol (150 mL) para producir un polvo amarillo que se analizó por ¹H RMN.

Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 8%, cucurbit[6]urilo 38%, cucurbit[7]urilo 38%, cucurbit[8]urilo 11%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0% cucurbit[11]urilo 0%.

El formaldehído residual por el método de HPLC era de 567 ppm.

- 30 Ejemplo 3 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico (MSA) usando paraformaldehído

Glicolurilo no sustituido (20 g) y ácido metansulfónico (puro, 82 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 90°C. Paraformaldehído (8,45 g) se añadió en porciones y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hasta metanol (410 ml) para producir un polvo marrón que se analizó por ¹H RMN.

- 35 Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 0%, cucurbit[6]urilo 63%, cucurbit[7]urilo 35%, cucurbit[8]urilo 0%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0% cucurbit[11]urilo 0%.

El formaldehído residual por el método de HPLC era de 1621 ppm.

Ejemplo 4 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico usando formalina

- 40 Glicolurilo no sustituido (20 g) y ácido metansulfónico (puro, 82 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 90°C. Formalina (40%, 21 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hasta metanol (410 ml) para producir un polvo beige oscuro que se analizó por ¹H RMN.

Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 6%, cucurbit[6]urilo 48%, cucurbit[7]urilo 36%, cucurbit[8]urilo 8%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0%, cucurbit[11]urilo 0%.

- 45 El formaldehído residual por el método de HPLC era de 820 ppm.

Ejemplo 5 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico usando dimetoximetano (metilal)

Ácido metansulfónico (puro, 82 ml) se añadió al recipiente de reacción. A ello, se añadió metilal (24,83 ml) a la reacción. Glicolurilo no sustituido (19,94 g) se añadió inmediatamente después en una porción y la mezcla de

reacción se calentó hasta 85°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió a metanol (250 ml) para producir una pasta gomosa de color marrón oscuro que se analizó por ¹H RMN.

Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 0%, cucurbit[6]urilo 65%, cucurbit[7]urilo 35%, cucurbit[8]urilo 0%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0%, cucurbit[11]urilo 0%.

- 5 El formaldehído residual por el método de HPLC era de 24 ppm.

Ejemplo 6 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico usando dietoximetano (etilal)

- 10 Glicolurilo no sustituido (19,94 g) y ácido metansulfónico (puro, 82 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 80°C. Etial (35,21 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hasta acetona (410 ml) para producir un polvo marrón que se analizó por ¹H RMN.

Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 8%, cucurbit[6]urilo 42%, cucurbit[7]urilo 43%, cucurbit[8]urilo 7%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0%, cucurbit[11]urilo 0%.

El formaldehído residual por el método de HPLC era de 34 ppm.

Ejemplo 7 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico usando dipropoximetano (propilal)

- 15 Glicolurilo no sustituido (19,94 g) y ácido metansulfónico (puro, 82 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 80°C. Propilal (45 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a acetona (410 ml) para producir un polvo beige que se analizó por ¹H RMN.

- 20 Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 0%, cucurbit[6]urilo 58%, cucurbit[7]urilo 42%, cucurbit[8]urilo 0%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0%, cucurbit[11]urilo 0%.

El formaldehído residual por el método de HPLC era de 5 ppm.

Ejemplo 8 Síntesis de cucurbit[n]urilos en ácido metansulfónico usando tetrametoximetilglicolurilo (TMMG)

- 25 Glicolurilo no sustituido (19,94 g) y ácido metansulfónico (puro, 82 mL) se colocaron en un recipiente de reacción y se calentaron hasta 80°C. TMMG (44,66 g) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 100°C (temperatura interna) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hasta metanol (410 ml) para producir un polvo beige que se analizó por ¹H RMN.

Rendimientos aproximados por ¹H RMN (% de producto recuperado) cucurbit[5]urilo 5%, cucurbit[6]urilo 58%, cucurbit[7]urilo 28%, cucurbit[8]urilo 9%, cucurbit[9]urilo 0%, cucurbit[10]urilo 0%, cucurbit[11]urilo 0%.

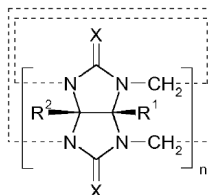
El formaldehído residual por el método de HPLC era de 293 ppm.

- 30 Tabla 1: Síntesis de los resultados

Ejemplo	Contenido de formaldehído residual (ppm)
1	682
2	567
3	1621
4	820
5	24
6	34
7	5
8	293

REIVINDICACIONES

1. Cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo que comprende menos de 300 ppm de formaldehído, preferiblemente menos de 200 ppm de formaldehído, menos de 100 ppm de formaldehído, menos de 50 ppm de formaldehído, menos de 25 ppm de formaldehído, menos de 10 ppm de formaldehído o que está libre de formaldehído, en donde el derivado del mismo es



en donde:

n es un número entero de entre 4 y 20;

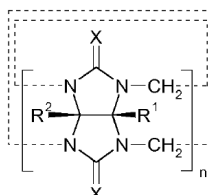
y para cada unidad de glicolurilo:

cada X es O, S o NR³, y

-R¹ y -R² se seleccionan cada uno independientemente de -H y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: -R³, -OH, -OR³, -COOH, -COOR³, -NH₂, -NHR³ y -N(R³)₂, donde -R³ se selecciona independientemente de grupo alquilo C₁₋₂₀, grupo carboarilo C₆₋₂₀ y grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o donde -R¹ y/o -R² es -N(R³)₂, ambos -R³ forman juntos un anillo heterocíclico C₅₋₇; o -R¹ y -R² juntos son alquileno C₄₋₆ que forman un anillo carbocíclico C₆₋₈ junto con el marco de uracilo.

2. Una composición que comprende el cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo apropiado, preferiblemente en donde el cucurbiturilo se selecciona del grupo que consiste en CB[5], CB[6], CB[7], CB[8], derivados del mismo y mezclas del mismo.

3. Una composición que comprende cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo, en donde la composición comprende además no más de 300, preferiblemente no más de 150, más preferiblemente no más de 50, con máxima preferencia, no más de 10 ppm de formaldehído que se origina del cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo, en donde el derivado del mismo es



en donde:

n es un número entero de entre 4 y 20;

y para cada unidad de glicolurilo:

cada X es O, S o NR³, y

-R¹ y -R² se seleccionan cada uno independientemente de -H y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: -R³, -OH, -OR³, -COOH, -COOR³, -NH₂, -NHR³ y -N(R³)₂, donde -R³ se selecciona independientemente de grupo alquilo C₁₋₂₀, grupo carboarilo C₆₋₂₀ y grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o donde -R¹ y/o -R² es -N(R³)₂, ambos -R³ forman juntos un anillo heterocíclico C₅₋₇; o -R¹ y -R² juntos son alquileno C₄₋₆ que forman un anillo carbocíclico C₆₋₈ junto con el marco de uracilo.

4. Uso de cucurbiturilo y/o uno o más derivados del mismo como se define en la reivindicación 1 en un producto de consumo o industrial.