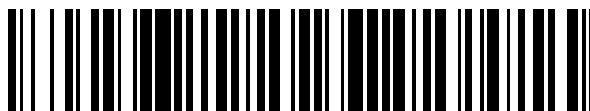


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 575**

51 Int. Cl.:

**C09K 3/00** (2006.01)  
**A23L 2/00** (2006.01)  
**A61K 8/42** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**C07C 69/68** (2006.01)  
**C07C 233/58** (2006.01)  
**C07C 233/60** (2006.01)  
**C07C 233/63** (2006.01)  
**C07D 213/40** (2006.01)  
**C07D 317/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2016 PCT/JP2016/059500**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16153011**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2016 E 16768914 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3275962**

54 Título: **Derivado de metil mentol y composición de agente refrescante que lo contiene**

30 Prioridad:

**25.03.2015 JP 2015062301**

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

**06.04.2020**

73 Titular/es:

**TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION  
(100.0%)  
37-1, Kamata 5-chome, Ota-ku  
Tokyo 144-8721, JP**

72 Inventor/es:

**ITOH, HISANORI;  
HORI, YOJI;  
OTSUKA MASASHI;  
MATSUMOTO TAKAJI y  
SATO TOMOHARU**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 752 575 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**

Derivado de metil mentol y composición de agente refrescante que lo contiene

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de metil mentol y a una composición de agente refrescante que contiene el derivado de metil mentol. Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición de estimulación sensorial que contiene tal composición de agente refrescante, y a una composición para conferir sabor y/o a una composición para conferir fragancia, y a productos, cada uno de los cuales contiene tal composición de estimulación sensorial combinada en ellos.

**Técnica anterior**

- 10 Convencionalmente, se ha utilizado un agente refrescante que proporciona una sensación refrescante (una sensación de frescura) o una sensación de frescor (sensación de frialdad y refrescante), es decir, un efecto de sensación de frescor en la piel, boca, nariz y garganta humanas en pastas de dientes, golosinas (por ejemplo, gomas de mascar, caramelos y similares), tabacos, cataplasmas, cosméticos, etc. Como sustancia para conferir sabor y/o sustancia para conferir fragancia que proporciona tal sensación de frescura o frialdad y sensación
- 15 refrescante, se ha utilizado ampliamente en la actualidad 1-mentol. Sin embargo, tiene las desventajas de que el efecto de sensación de frescor del mismo carece de persistencia, y cuando se aumenta la cantidad utilizada del mismo, el efecto de sensación de frescor mejora, pero a veces acompañado de amargor.

- 20 Como compuesto que tiene un efecto de sensación de frescor, aparte del 1-mentol, se han propuesto y utilizado muchos compuestos. Los ejemplos de los compuestos que tienen un efecto de sensación de frescor y que se han propuesto convencionalmente aparte del 1-mentol incluyen p-mentano sustituido en la posición 3 (véase, por ejemplo, PTL 1), p-mentano-3-carboxamida sustituida en N (véanse, por ejemplo, PTL 2 y PTL 3), 1-metil glucósido (véase, por ejemplo, PTL 4), 3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol (véase, por ejemplo, PTL 5), 1-metil-3-hidroxitirato (véase, por ejemplo, PTL 6), 1-alcoxi-3-(1-mentoxi)propan-2-ol (véase, por ejemplo, PTL 7), ésteres de 3-hidroxi-1-metil-p-mentano (véase, por ejemplo, PTL 8), éster mentil metílico de N-acetilglicina (véase, por ejemplo, PTL
- 25 9), 1-isopulegol (véase, por ejemplo, PTL 10), (2S)-3-((1R,2S,SR)-[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]oxi)-1,2-propanodiol (véase, por ejemplo, PTL 11), 2-hidroxi-1-metil mentol (véase, por ejemplo, PTL 12), mentoxialcano-1-ol (véase, por ejemplo, PTL 13), (1-metiloxialcoxi)alcanol (véase, por ejemplo, PTL 14), p-mentanocarboxamidas sustituidas en N (véanse, por ejemplo, PTL 15 y PTL 16), N- $\alpha$ -(mentanocarbonil)amino ácido amida (véase, por ejemplo, PTL 17), y derivados de isopulegol (véanse, por ejemplo, PTL 18).

**Lista de referencias****Bibliografía relacionada con patentes**

- PTL 1: documento JP-A-47-16647
- PTL 2: documento JP-A-47-16648
- PTL 3: documento JP-A-2007-530689
- 35 PTL 4: documento JP-A-48-33069
- PTL 5: documento JP-A-58-88334
- PTL 6: documento JP-A-61-194049
- PTL 7: documento JP-A-2-290827
- PTL 8: documento JP-A-5-255186
- 40 PTL 9: documento JP-A-5-255217
- PTL 10: documento JP-A-6-65023
- PTL 11: documento JP-A-7-82200
- PTL 12: documento JP-A-7-118119
- PTL 13: documento JP-A-2001-294546
- 45 PTL 14: documento JP-A-2005-343915
- PTL 15: documento JP-A-2007-511546

PTL 16: documento JP-T-2011-530608

PTL 17: documento JP-A-2008-115181

PTL 18: documento WO 2013/033501

PTL 19: documento GB-A-1392907

5 PTL 20: documento DE-A1-102012202885

PTL 21: documento US-A-4157384

PTL 22: documento US-A-3111127

PTL 23: documento JP-A-11-158107

PTL 24: documento JP-A-52-105223

10 PTL 25: documento JP-A-2013-189623

#### **Bibliografía no relacionada con patentes**

NPL 1: "Published collection of well-known prior arts (Flavor and Fragrance), Parte 1, 29 de enero de 1999, Publicado por la Oficina de Patentes de Japón

NPL 2: Tetrahedron 1986, vol. 42, Núm. 8, pág. 2203-2209

15 NPL 3: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1991): 1541-1543

NPL 4: J. Mol. Cat. A (1996), Núm. 109, 201-208

NPL 5: J. Am. Chem. Soc. (2004), vol. 126, Núm. 41, 13312-13319

NPL 6: J. Vis. Exp. (2011), Núm. 54, 3149

#### **Compendio de la invención**

##### **20 Problema técnico**

Sin embargo, los agentes refrescantes propuestos convencionalmente mencionados anteriormente tienen un cierto nivel de efecto de sensación de frescor, pero aún no son suficientemente satisfactorios para la persistencia del efecto de sensación de frescor o similar. Además, también se necesita el efecto de estimulación sensorial para mejorar aún más.

25 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de metil mentol que no tenga una estimulación desfavorable, un olor peculiar, amargor, etc., y se pueda utilizar como un agente refrescante o un estimulante sensorial que tenga una excelente persistencia de una sensación refrescante o frialdad y sensación refrescante.

30 Adicionalmente, otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de agente refrescante que contenga el nuevo derivado de metil mentol y una composición de estimulación sensorial que contenga la composición de agente refrescante.

35 Adicionalmente, otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición para conferir sabor y/o una composición para conferir fragancia que contengan la composición de estimulación sensorial combinada en ellas y productos que contengan la composición de estimulación sensorial o la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia mezcladas en ellos.

#### **Solución al problema**

Los autores de la presente invención realizaron estudios exhaustivos para lograr los objetos anteriores y, como resultado, encontraron que un derivado de 5,5-dimetil-2-isopropilciclohexano o un derivado de 5,5-dimetil-2-isopropenilciclohexano, que es un derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A), tiene un fuerte efecto de sensación de frescor, y también tiene una excelente persistencia del mismo, y es útil como sustancia de sensación de frescor y adicionalmente como sustancia de estimulación sensorial. Además, descubrieron que, por ejemplo, en el caso en el que se utiliza 1-mentol como agente refrescante, el derivado de metil mentol puede reducir el olor irritante del 1-mentol. Por otra parte, encontraron que en una composición para conferir aroma y/o una composición para conferir fragancia que contiene una composición de estimulación sensorial que contiene una

40 composición de agente refrescante que contiene un derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A), la nota más alta y el aroma prolongado de la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir

45

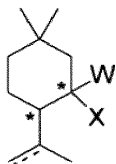
fragancia mejoran, y también se comunica un efecto de mejora de alta calidad de aroma a productos aromatizados con la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia, y completaron la presente invención basándose en estos hallazgos.

Es decir, la presente invención se refiere al objeto de las reivindicaciones 1 a 13.

5 [1]

Una composición de agente refrescante, que contiene un derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1A).

[Quim. 1]



( 1A )

10 [En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos es un enlace doble o un enlace sencillo, y un símbolo \* es un átomo de carbono asimétrico,

W es un átomo de hidrógeno, o forma un anillo con X a través de un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

X representa -CHO, -CO-Y o -O-Z,

Y es un grupo representado por la siguiente fórmula (i) o fórmula (ii):



15



(en la fórmula (i) y la fórmula (ii),  $R^1$  a  $R^3$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente), y

20

Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (iii) o fórmula (vi):



25

(en la fórmula (iii),  $R^4$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

30

en la fórmula (vi),  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente).]

35

[2]

La composición de agente refrescante según el apartado [1] anterior, en la que el derivado de metil mentol es una forma (2S).

[3]

40 La composición de agente refrescante según los apartados [1] o [2] anteriores, que contiene adicionalmente al menos una clase de sustancia refrescante que no es el derivado de metil mentol.

[4]

La composición de agente refrescante según el apartado [3] anterior, en la que la sustancia de sensación de frescor distinta del derivado de metil mentol es al menos una sustancia de sensación de frescor seleccionada del grupo que consiste en:

5 una o más clases de compuestos seleccionados entre mentol, mentona, alcanfor, pulegol, isopulegol, cineol, cubenol, acetato de mentilo, acetato de pulegilo, acetato de isopulegilo, salicilato de mentilo, salicilato de pulegilo, salicilato de isopulegilo, 3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-metil-3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-(1-mentoxi)etan-1-ol, 3-(1-mentoxi)propan-1-ol, 4-(1-mentoxi)butan-1-ol, 3-hidroxibutanoato de mentilo, glicoxilato de mentilo, p-metano-3,8-diol, 1-(2-hidroxi-4-metilciclohexil)etanona, lactato de mentilo, cetil de glicerina y mentona, 5-carboxilato de mentil-2-pirrolidona, succinato de monomentilo, sales de metales alcalinos de succinato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinos de glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de glutarato de monomentilo, N- [[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-carbonil]glicina, éster de glicerol de ácido p-mentano-3-carboxílico, carbonato de mentol y propilenglicol, carbonato de mentol y etilenglicol, p-mentano-2,3-diol, 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutanamida, N-etil-p-mentano-3-carboxamida, 3-(p-mentano-3-carboxamida)acetato de etilo, N-(4-metoxifenil)-p-metanocarboxamida, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-ciclopropil-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(2-piridin-2-il)-3-p-mentanocarboxamida, N-(2-hidroxietil)-2-isopropil-2,3-dimetilbutanamida, N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-2,2-dietilbutanamida, (2-isopropil-5-metilciclohexil)amida de ácido ciclopropanocarboxílico, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-[4-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-p-mentanocarboxamida, 2-[(2-p-mentoxi)etoxi]etanol, 2,6-dietil-5-isopropil-2-metil-tetrahidropirano y trans-4-terc-butilciclohexanol;

una o más clases de alcoholes de azúcar seleccionados entre xilitol, eritritol, dextrosa y sorbitol; y

una o más clases de productos naturales seleccionados entre aceite de menta japonesa, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena y aceite de eucalipto.

[5]

25 Una composición de estimulación sensorial, que contiene la composición de agente refrescante descrita en uno cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriores.

[6]

La composición de estimulación sensorial de acuerdo con el apartado [5] anterior, que contiene adicionalmente al menos una clase de sustancia de sensación cálida.

30 [7]

La composición de estimulación sensorial de acuerdo con el apartado [6] anterior, en la que la sustancia de sensación cálida es al menos una sustancia de sensación cálida seleccionada del grupo que consiste en:

35 una o más clases de compuestos seleccionados entre vanilil metil éter, vanilil etil éter, vanilil propil éter, vanilil isopropil éter, vanilil butil éter, vanilil amil éter, vanilil isoamil éter, vanilil hexil éter, isovanilil metil éter, isovanilil etil éter, isovanilil propil éter, isovanilil isopropil éter, isovanilil butil éter, isovanilil amil éter, isovanilil isoamil éter, isovanilil hexil éter, etil vanilil metil éter, etil vanilil etil éter, etil vanilil propil éter, etil vanilil isopropil éter, etil vanilil butil éter, etil vanilil amil éter, etil vanilil isoamil éter, etil vanilil hexil éter, vanilina propilenglicol acetal, isovanilina propilenglicol acetal, etil vanilina propilenglicol acetal, éster de ácido acético de vanilil butil éter, éster de ácido acético de isovanilil butil éter, éster de ácido acético de etil vanilil butil éter, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-etoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homodihidrocapsaicina, homocapsaicina, biscapsantina, trishomocapsantina, nornorcapsantina, norcapsantina, capsaicinol, vanilil caprilamida (vanililamida de ácido octílico), vanilil pelargonamida (vanililamida de ácido nonílico), vanilil caproamida (vanililamida de ácido decílico), vanilil undecamida (vanililamida de ácido undecílico), N-trans-feruloiltiramina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, N-trans-feruloilpiperidina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E-pentenoilpiperidina, N-5-(4-hidroxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, piperina, isopiperina, chavicina, isochavicina, piperamina, piperetina, piperoleína B, retrofractamida A, piperida, guineensida, piperilina, piperamida C5:1 (2E), piperamida C7:1 (6E), piperamida C7:2 (2E,6E), piperamida C9:1 (8E), piperamida C9:2 (2E,8E), piperamida C9:3 (2E,4E,8E), fagaramida, sanshool-I, sanshool-II, hidroxisanshool, sanshoamida, gingerol, shogaol, zingerona, metilgingerol, paradol, espilantol, chavicina, poligodial (tadeonal), isopoligodial, dihidropoligodial y tadeon; y

una o más clases de productos naturales seleccionados entre aceite de capsicum, oleorresina de capsicum, oleorresina de jengibre, oleorresina de jambu (extracto de *Spilanthes oleracea*), extracto de sansho (*Zanthoxylum piperitum*), sanshoamida, extracto de pimienta negra, extracto de pimienta blanca y extracto de polígono.

[8]

Una composición para conferir sabor y/o una composición para conferir fragancia, que contienen la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de los apartados [5] a [7] anteriores.

[9]

5 Una composición para conferir sabor y/o una composición para conferir fragancia, que contienen la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de los apartados [5] a [7] anteriores en una cantidad de 0,00001 a 90% en masa.

[10]

10 Un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, y contiene la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de los apartados [5] a [7] anteriores.

[11]

15 Un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, y contiene la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de los apartados [5] a [7] anteriores en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa.

20

[12]

25 Un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, y contiene la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia descritas en los apartados [8] o [9] anteriores.

25

[13]

30 Un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, y contiene la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia descritas en los apartados [8] o [9] anteriores en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa.

30

35 [14]

40 Un método para producir un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, en el que el método incluye combinar la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de los apartados [5] a [7] anteriores.

40

[15]

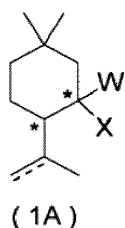
45 Un método para producir un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos, en el que el método incluye combinar la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia descritas en los apartados [8] o [9] anteriores.

45

[16]

50 Un derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1A).

[Quim. 1] ]



[En la fórmula, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos es un enlace doble o un enlace sencillo, y un símbolo \* es un átomo de carbono asimétrico,

W es un átomo de hidrógeno, o forma un anillo con X' a través de un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

5 X representa -CHO, -CO-Y' u -O-Z,

Y' es un grupo representado por la siguiente fórmula (i) o fórmula (ii)':

(i)  $NR^1R^2$  o

(ii')  $OR^{3'}$

10 (en la fórmula (i),  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

15 en la fórmula (ii'),  $R^{3'}$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente), y

20 Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (iii) o fórmula (vi):

(iii)  $R^4$  o

(vi)  $COR^5$

25 (en la fórmula (iii),  $R^4$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

30 en la fórmula (vi),  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente)].

[17]

35 El derivado de metil mentol según el apartado [16] anterior, en el que el derivado de metil mentol es una forma (2S).

### Efectos ventajosos de la invención

40 El derivado de metil mentol de la presente invención no tiene una estimulación desfavorable, un olor peculiar, amargor, etc., y puede comunicar una sensación de frescura altamente persistente o una sensación refrescante a una variedad de productos al combinarse en los productos. Además, el derivado de metil mentol muestra una excelente propiedad que apenas causa irritación cutánea desfavorable para el cuerpo humano. Adicionalmente, tampoco se colorea durante el almacenamiento y, por lo tanto, es un compuesto que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento.

### Descripción de las realizaciones

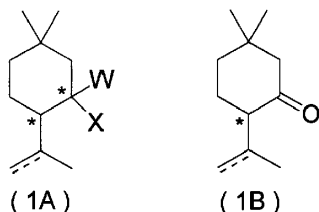
En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle, sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes realizaciones, y se puede modificar e implementar según sea apropiado sin apartarse de la esencia de la presente invención. Adicionalmente, en esta descripción, el "compuesto representado por la fórmula (X)" a veces se denomina simplemente "compuesto (X)".

- 5 En esta descripción, "% en peso" y "% en masa" tienen el mismo significado. Adicionalmente, cuando se describe una unidad en "ppm", indica "ppm en peso". Adicionalmente, la expresión "a" que muestra un intervalo numérico se utiliza para incluir los valores numéricos descritos antes y después como valor límite inferior y valor límite superior.

La composición de agente refrescante según la presente invención se caracteriza por contener un derivado de 5,5-dimetil-2-isopropilciclohexano o un derivado de 5,5-dimetil-2-isopropenilciclohexano, que es un nuevo derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1A) (en lo sucesivo, también denominado "derivado de metil mentol (1A)") como una sustancia de sensación de frescor. Como referencia, a continuación se muestra un nuevo derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1B) (en lo sucesivo, también denominado "derivado de metil mentol (1B)").

15 En la siguiente descripción y ejemplos, cualquier mención de los compuestos de fórmula (1B) se debe interpretar como referencia comparativa, y no forma parte de la invención reivindicada.

[Quim. 3]



[En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos es un enlace doble o un enlace sencillo, y un símbolo \* es un átomo de carbono asimétrico,

W es un átomo de hidrógeno, o forma un anillo con X a través de un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

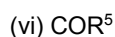
20 X representa -CHO, -CO-Y u -O-Z,

Y es un grupo representado por la siguiente fórmula (i) o fórmula (ii):



25 (en la fórmula (i) y la fórmula (ii),  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^3$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente), y

30 Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (iii) o fórmula (vi):



35 (en la fórmula (iii),  $\text{R}^4$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

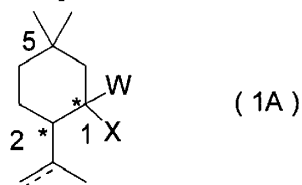
40 en la fórmula (vi),  $\text{R}^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente)].

El derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A) tiene una estructura de anillo de ciclohexano y tiene carbonos asimétricos en las posiciones 1 y 2 como se muestra en la siguiente fórmula.

[Quim. 4]



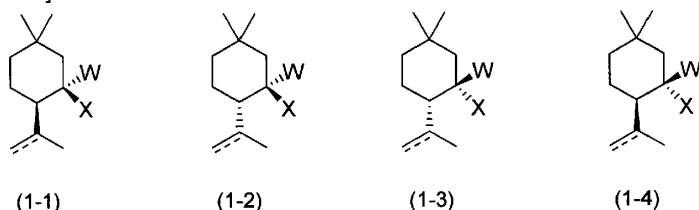
[Chem. 4]



(En la fórmula, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada, un símbolo \*, W y X tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

5 Específicamente, como derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A), hay cuatro clases de diastereómeros representados por la siguiente fórmula (1-1) a la fórmula (1-4).

[Quim. 5]

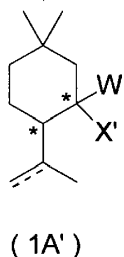


(En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos, W y X tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

10 El derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A) es preferiblemente una sustancia ópticamente activa, más preferiblemente una forma (2S), y particularmente preferiblemente una forma (1R,2S). Adicionalmente, también el derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1B) es preferiblemente una forma (2S).

15 Entre los derivados de metil mentol representados por la fórmula general (1A), un derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1A) (en lo sucesivo también denominado "derivado de metil mentol (1A)") es un compuesto derivado de 5,5-dimetil-2-isopropilciclohexano o un compuesto derivado de 5,5-dimetil-2-isopropenilciclohexano novedoso desconocido.

[Quim. 6] |



[En la fórmula, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos es un enlace doble o un enlace sencillo, y un símbolo \* es un átomo de carbono asimétrico,

W es un átomo de hidrógeno, o forma un anillo con X' a través de un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

20 X' representa -CHO, -CO-Y' u -O-Z,

Y' es un grupo representado por la siguiente fórmula (i) o fórmula (ii)':



25 (en la fórmula (i),  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo ariilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

30 en la fórmula (ii)',  $R^{3'}$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que

puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente), y

5 Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (iii) o fórmula (vi):

(iii)  $R^4$  o

(vi)  $COR^5$

10 (en la fórmula (iii),  $R^4$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

15 en la fórmula (vi),  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente)].

20 El derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A) tiene una estructura de anillo de ciclohexano y tiene carbonos asimétricos en las posiciones 1 y 2 de la misma manera que el derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A), y por lo tanto, hay cuatro tipos de diastereómeros.

El derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A) es preferiblemente una sustancia ópticamente activa, más preferiblemente una forma (2S), y particularmente preferiblemente una forma (1R,2S).

Los grupos funcionales del derivado de metil mentol representado por la fórmula general (1A), la fórmula general (1A) o la fórmula general (1B) se describirán a continuación.

25 Los ejemplos del grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decilo.

30 Los ejemplos del grupo alqueno lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un 2-butenilo grupo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo, un grupo octenilo, un grupo nonenilo y un grupo decenilo.

35 Los ejemplos del grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclononilo, un grupo ciclodecilo, un grupo ciclohexilciclohexilo, un grupo decahidronaftilo, un grupo norbornilo, un grupo adamantilo y un grupo isobornilo.

40 Los ejemplos del grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente incluyen un grupo monocíclico aromático, un grupo policíclico aromático y un grupo de anillo aromático fusionado que tiene un número de carbonos de 6 a 20. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo y un grupo indenilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente incluyen un grupo heterocíclico alifático y un grupo heterocíclico aromático.

45 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen grupos cíclicos de 3 a 8 miembros cíclicos, preferiblemente de 5 o 6 miembros, monocíclicos, policíclicos o alifáticos de anillo condensado que tienen un número de carbonos de 2 a 14 y que contienen al menos uno, preferiblemente de 1 a 3, heteroátomos. Los ejemplos del heteroátomo incluyen heteroelementos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo 2-oxopirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo piperadinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidropiranilo y un grupo tetrahidrotienilo.

50 Por otro lado, los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos cíclicos de 5 a 8 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, monocíclicos, policíclicos o de anillo aromático heterocíclico (heteroarilo) con un número de carbonos de 2 a 15 y que contienen al menos uno, preferiblemente 1 a 3, heteroátomos. Los ejemplos del heteroátomo incluyen heteroelementos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de

azufre.

Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo tetrazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piradazinilo, un grupo imidazoilo, un grupo oxazoilo, un grupo tiazoloilo, un grupo benzofurilo grupo, un grupo benzotienilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxanoilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo naftilidinilo, un grupo cinolinilo, un grupo benzimidazolina, un grupo benzoxazolilo y un grupo benzotiazolilo.

Los ejemplos del sustituyente que se pueden incluir incluyen grupos alquilo que tienen un número de carbonos de 1 a 6, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo; grupos cicloalquilo que tienen un número de carbonos de 5 a 8, tales como un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo; un grupo hidroxilo; grupos alcoxi que tienen un número de carbonos de 1 a 4 tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo metilendioxo, y un grupo terc-butoxi; átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; grupos aralquilo que tienen un número de carbonos de 7 a 12, tales como un grupo bencilo, un grupo feniletilo y un grupo naftilmetilo; un grupo carboxilo; grupos alcoxycarbonilo que tienen un número de carbonos de 2 a 8, tales como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo y un grupo benciloxycarbonilo; un grupo carboxamida; grupos dialquilamino que tienen un número de carbonos de 2 a 8, tales como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo dibutilamino; un grupo nitrilo; grupos cianoalquilo (en los que el grupo alquilo tiene un número de carbonos de 1 a 4) tales como un grupo cianometilo, un grupo cianoetilo, un grupo cianopropilo y un grupo cianobutilo; grupos heterocíclicos alifáticos tales como un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo 2-oxopirropidilo, un grupo piperidilo, un grupo piperadinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahidropiranilo y un grupo tetrahidrotienilo; y grupos heterocíclicos aromáticos tales como un grupo tetrazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piradazinilo, un grupo imidazoilo, un grupo oxazoilo, un grupo tiazoloilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxanoilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo naftilidinilo, un grupo cinolinilo, un grupo benzimidazolina, un grupo benzoxazolilo y un grupo benzotiazolilo.

En el caso en el que W y X o X' se combinan mediante un enlace sencillo o un átomo de oxígeno para formar un anillo, se puede formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede tener un átomo de oxígeno.

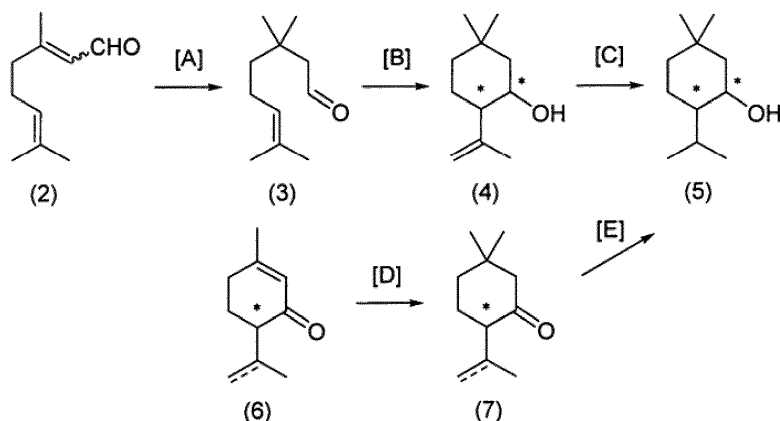
Los ejemplos del anillo de 5 a 6 miembros que puede tener un átomo de oxígeno incluyen un anillo de furano, un anillo de tetrahydrofurano, un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano, un anillo de trioxociclohexano, un anillo de  $\gamma$ -butirolactona y un anillo de  $\delta$ -pentalactona.

El derivado de metil mentol (1A), el derivado de metil mentol (1A) y el derivado de metil mentol (1B) de la presente invención se sintetizan, por ejemplo, mediante métodos representados por el siguiente esquema 1 al esquema 9. Sin embargo, el método de síntesis del mismo no se limita a los métodos del esquema 1 al esquema 9. En el esquema 1 al esquema 9, se proporcionará una explicación tomando el derivado de metil mentol (1A) como ejemplo, sin embargo, lo mismo se aplica a los métodos de síntesis del derivado de metil mentol (1A) y el derivado de metil mentol (1B).

El 5,5-dimetil-2-(1-propen-2-il)ciclohexanol representado por la siguiente fórmula (4) y el 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol representado por la siguiente fórmula (5), cada uno de los cuales es una estructura básica del derivado de metil mentol (1A) de la presente invención se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 1 a partir de citral, geranial, neral, piperitona o isopiperitona.

[Quim. 7]

[Esquema 1]

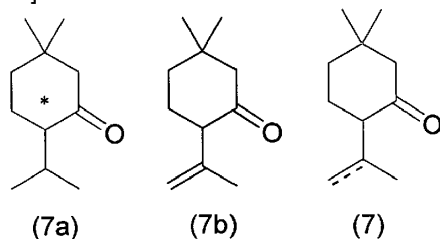


(En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada y un símbolo \* tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

- 5 La Etapa [A], la Etapa [B] y la Etapa [D] se pueden realizar de la misma manera que en NPL 2 (Tetrahedron 1986, vol. 42, Núm. 8, pág. 2230). Es decir, la Etapa [A] se puede realizar mediante una reacción de adición de producto conjugado (adición 1,4), la Etapa [B] se puede realizar mediante una reacción de Prins intramolecular y la Etapa [D] se puede realizar mediante una reacción de adición de producto conjugado (adición 1,4). Adicionalmente, la Etapa [C] se puede realizar mediante hidrogenación empleando un catalizador metálico comúnmente empleado tal como níquel o paladio. La Etapa [E] se puede realizar de la misma manera que en NPL 4, es decir, mediante una reacción de hidrogenación.
- 10

En lo sucesivo, un compuesto (7a) y un compuesto (7b) se denominan colectivamente "compuesto cetónico representado por la fórmula general (7)" (en lo sucesivo también denominado "compuesto cetónico (7)").

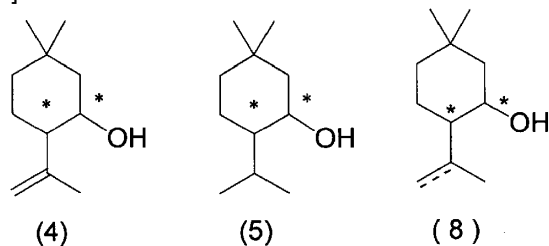
[Quim. 8]



- 15 (En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada y un símbolo \* tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

Adicionalmente, en lo sucesivo, un compuesto (4) y un compuesto (5) se denominan colectivamente "compuesto alcohólico representado por la fórmula general (8)" (en lo sucesivo también denominado "compuesto alcohólico (8)").

[Quim. 9]



- 20 (En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada y un símbolo \* tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

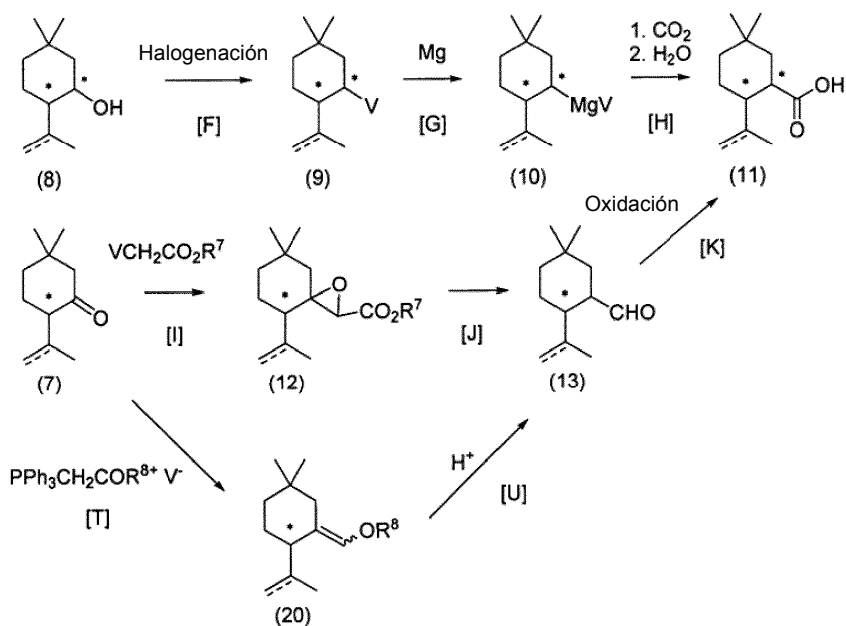
Los compuestos ácido carboxílico representados por la fórmula general (11) [ácido 5,5-dimetil-2-isopropilciclohexano carboxílico (11a) y ácido 5,5-dimetil-2-isopropenilciclohexano carboxílico (11b)] (en lo sucesivo también

denominados "compuesto ácido carboxílico (11)" de la presente invención se sintetizan, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 2 a partir del compuesto alcohólico (8) y el compuesto cetónico (7).

5 Por otro lado, los compuestos aldehído representados por la fórmula general (13) [5,5-dimetil-2-isopropencilclohexano carbaldehído (13a) y 5,5-dimetil-2-isopropencilclohexano carbaldehído (13b)] (en lo sucesivo también denominados "compuesto aldehído (13)") se sintetizan, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 2 a partir del compuesto cetónico (7).

[Quim. 10]

[Esquema 2]



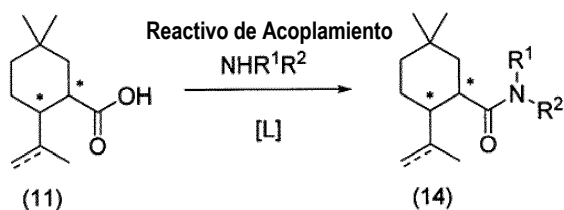
10 (En las fórmulas, un símbolo \* y una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada tienen las mismas definiciones descritas anteriormente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, y V es un átomo de halógeno).

Una reacción de halogenación de la Etapa [F] puede sintetizar, por ejemplo, un haluro (9) (V = Cl) realizando una reacción con pentacloruro de fósforo. Adicionalmente, se puede realizar de la misma manera que en NPL 3 (J. Chem. Soc. Perkin Trans., (1990): 1275-1277). La Etapa [G] y la Etapa [H] se pueden realizar de la misma manera que en PTL 19. La Etapa [I], la Etapa [J] y la Etapa [K] se pueden realizar de la misma manera que en PTL 20. La Etapa [T] y la Etapa [U] se pueden realizar de la misma manera que en NPL 5 (J. Am. Chem. Soc. (2004), Vol. 126, Núm. 41, 13312-13319).

20 Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto amídico representado por la fórmula general (14) en la que W = H y X = CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (en lo sucesivo, también denominado "compuesto amídico (14)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 3 a partir del compuesto ácido carboxílico (11).

[Quim. 11]

[Esquema 3]



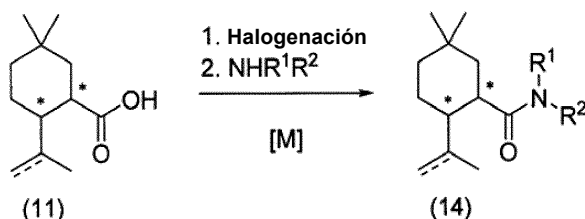
(En las fórmulas, una línea doble compuesta de una línea continua y una línea de puntos, un símbolo \*, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

La Etapa [L] se puede realizar de la misma manera que en PTL 18.

Adicionalmente, el compuesto amídico (14) de la presente invención también se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 4 a partir del compuesto ácido carboxílico (11).

[Quim. 12]

[Esquema 4]



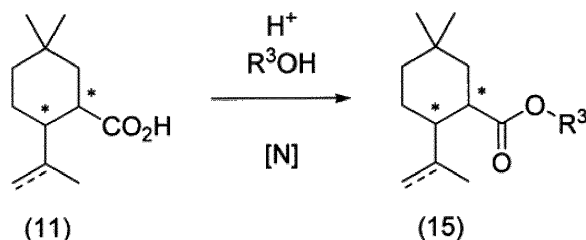
- 5 (En las fórmulas, una línea doble compuesta de una línea continua y una línea de puntos, un símbolo \*, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

La Etapa [M] se puede realizar de la misma manera que en PTL 2 o PTL 18.

- 10 Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto éster de ácido carboxílico representado por la fórmula general (15) en la que W = H y X = COOR<sup>3</sup> (en lo sucesivo, también denominado "compuesto éster de ácido carboxílico (15)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 5 a partir del compuesto ácido carboxílico (11).

[Quim. 13]

[Esquema 5]



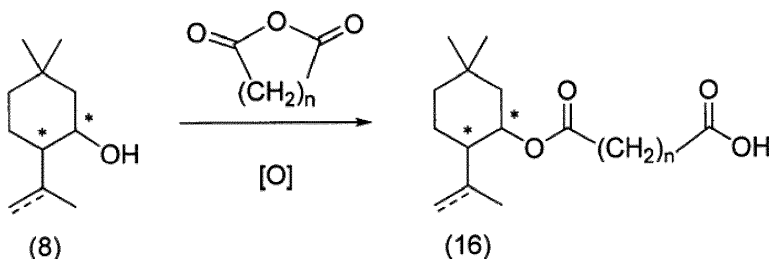
(En las fórmulas, una línea doble compuesta de una línea continua y una línea de puntos, un símbolo \* y R<sup>3</sup> tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

- 15 La Etapa [N] se puede realizar de la misma manera que en PTL 21.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto monoéster de ácido dicarboxílico representado por la fórmula general (16) en la que W = H y X = OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH (en lo sucesivo también denominado "compuesto monoéster de ácido dicarboxílico (16)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 6 a partir del compuesto alcohólico (8).

[Quim. 14]

[Esquema 6]



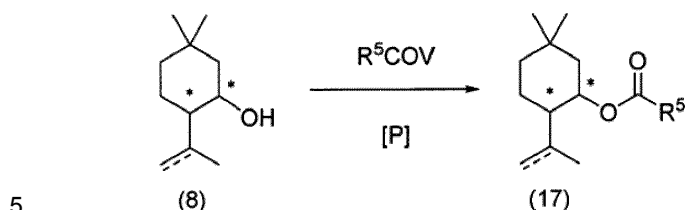
- 20 (En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada y un símbolo \* tienen las mismas definiciones descritas anteriormente, y n es un número natural de 0 a 6).

La Etapa [O] se puede realizar de la misma manera que en PTL 22.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto éster representado por la fórmula general (17) en la que  $W = H$  y  $X = OCOR^5$  (en lo sucesivo, también denominado "compuesto éster (17)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 7 a partir del compuesto alcohólico (8).

[Quim. 15]

[Esquema 7]



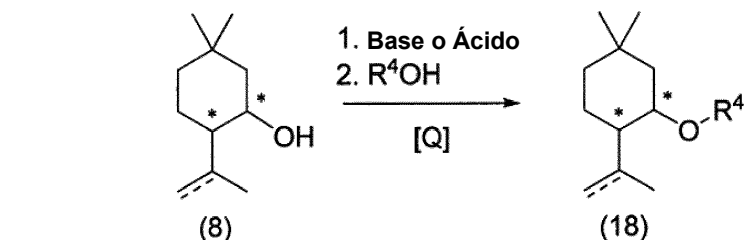
(En las fórmulas, una línea doble compuesta de una línea continua y una línea de puntos, un símbolo \*,  $R^5$  y V tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

La Etapa [P] se puede realizar de la misma manera que en PTL 6.

10 Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto éter representado por la fórmula general (18) en la que  $W = H$  y  $X = OR^4$  (en lo sucesivo, también denominado "compuesto éter (18)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 8 a partir del compuesto alcohólico (8).

[Quim. 16]

[Esquema 8]



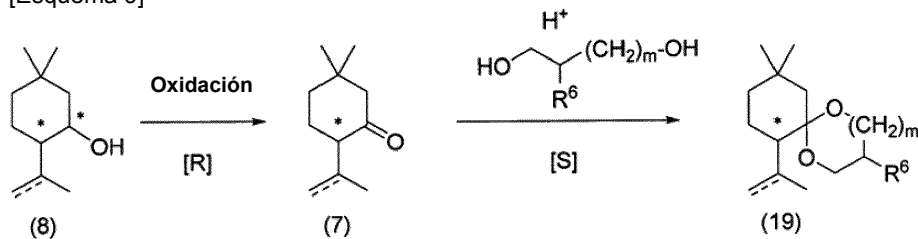
(En las fórmulas, una línea doble compuesta de una línea continua y una línea de puntos, un símbolo \* y  $R^4$  tienen las mismas definiciones descritas anteriormente).

La Etapa [Q] se puede realizar de la misma manera que en PTL 13.

20 Entre los compuestos representados por la fórmula general (1A) de la presente invención, un compuesto cetal representado por la fórmula general (19) en la que W y X se combinan para formar un anillo representado por  $-OCH_2CHR^6(CH_2)_mO-$  (en lo sucesivo también denominado "compuesto cetal (19)") se sintetiza, por ejemplo, de acuerdo con un método representado por el siguiente Esquema 9 a partir del compuesto alcohólico (8).

[Quim. 17]

[Esquema 9]



(En las fórmulas, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea punteada y un símbolo \* tienen las mismas definiciones descritas anteriormente, m es un número natural de 0 a 6, y  $R^6$  es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo).

25 La Etapa [R] se puede realizar de la misma manera que en PTL 23. La Etapa [S] se puede realizar de la misma

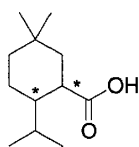
manera que en PTL 24.

5 Los ejemplos específicos preferidos del derivado de metil mentol (1A) de la presente invención incluyen el compuesto ácido carboxílico (11), el compuesto amídico (14), el compuesto éster de ácido carboxílico (15), el compuesto monoéster de ácido dicarboxílico (16), el compuesto éster (17), el compuesto éter (18) y el compuesto cetal (19), pero no están limitados a los mismos.

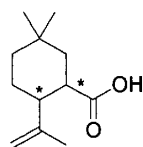
En el derivado de metil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto ácido carboxílico (11) y el compuesto aldehído (13) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa carbono asimétrico.

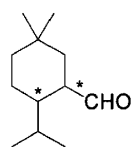
[Quim. 18]



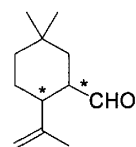
(11a)



(11b)



(13a)



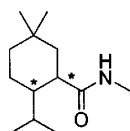
(13b)

10

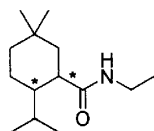
En el derivado de metil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto amídico (14) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo, iPr representa un grupo isopropilo y un símbolo \* representa carbono asimétrico.

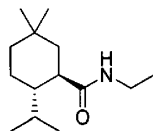
15 [Quim. 19]



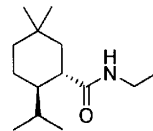
(14a-1)



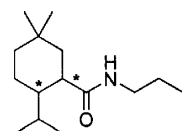
(14a-2)



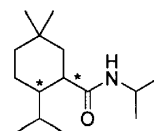
(14a-2i)



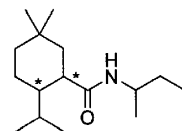
(14a-2ii)



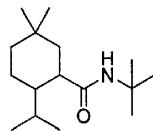
(14a-3)



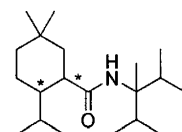
(14a-4)



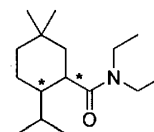
(14a-5)



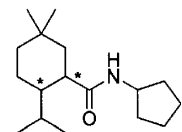
(14a-6)



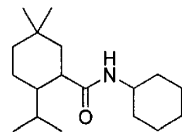
(14a-7)



(14a-8)



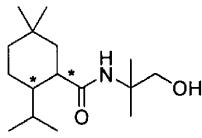
(14a-9)



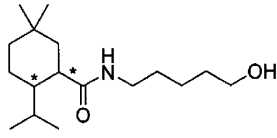
(14a-10)

[Quim. 20]

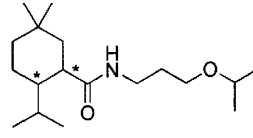




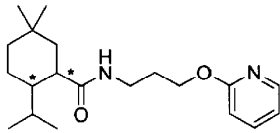
(14a-11)



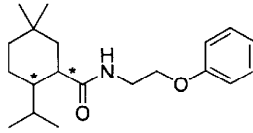
(14a-12)



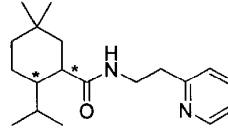
(14a-13)



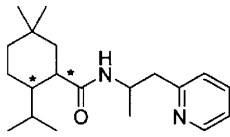
(14a-14)



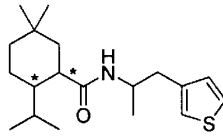
(14a-15)



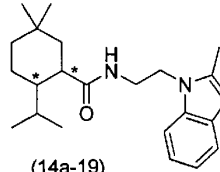
(14a-16)



(14a-17)

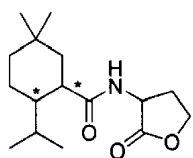


(14a-18)

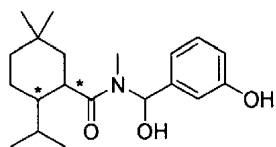


(14a-19)

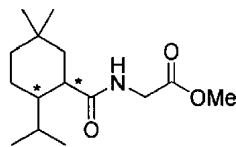
[Quim. 21]



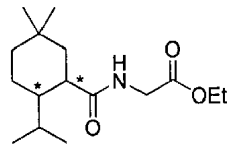
(14a-20)



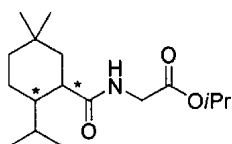
(14a-21)



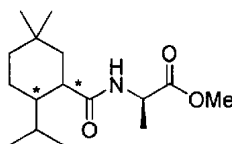
(14a-22)



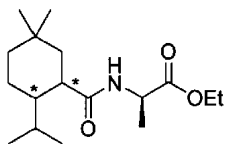
(14a-23)



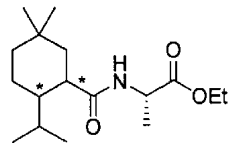
(14a-24)



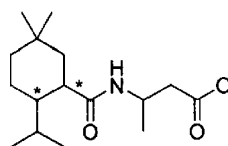
(14a-25i)



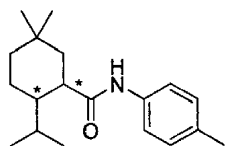
(14a-26i)



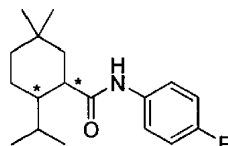
(14a-27ii)



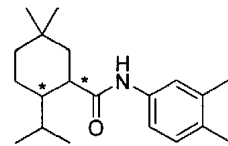
(14a-28)



(14a-29)

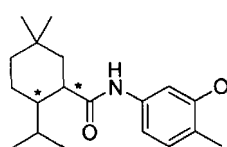


(14a-30)

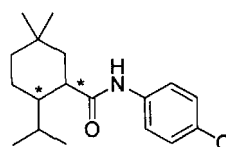


(14a-31)

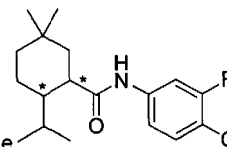
[Quim. 22]



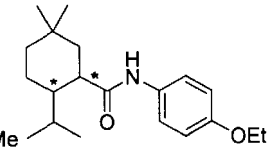
(14a-32)



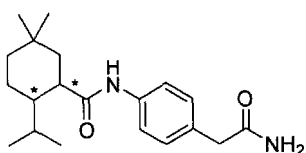
(14a-33)



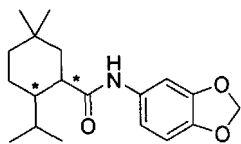
(14a-34)



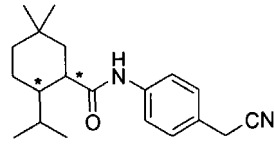
(14a-35)



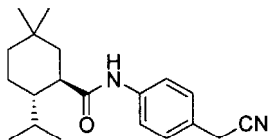
(14a-36)



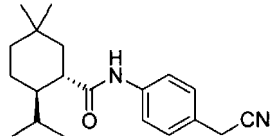
(14a-37)



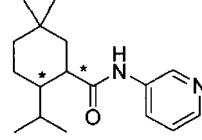
(14a-38)



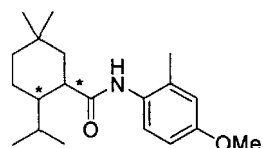
(14a-38i)



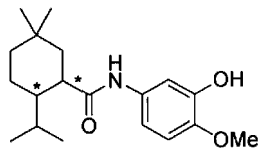
(14a-38ii)



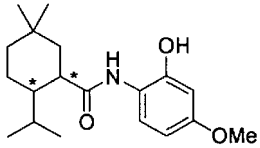
(14a-39)



(14a-40)

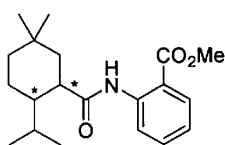


(14a-41)

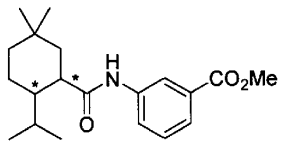


(14a-42)

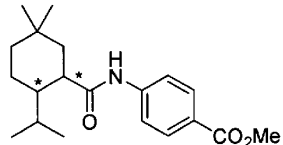
[Quim. 23]



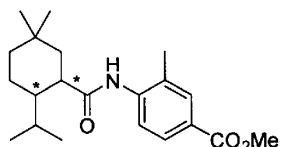
(14a-43)



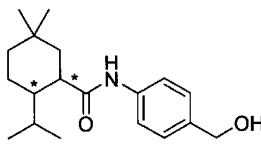
(14a-44)



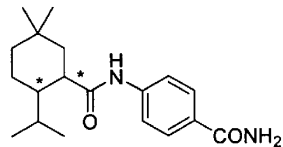
(14a-45)



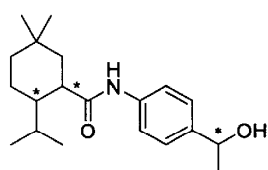
(14a-46)



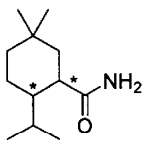
(14a-47)



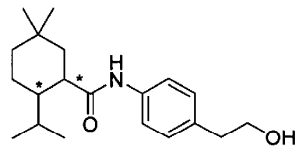
(14a-48)



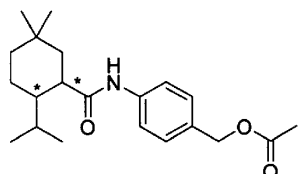
(14a-49)



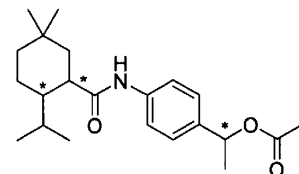
(14a-50)



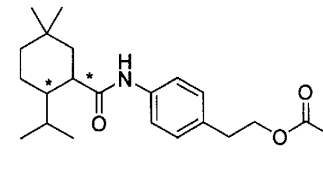
(14a-51)



(14a-52)

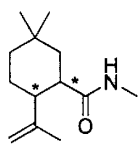


(14a-53)

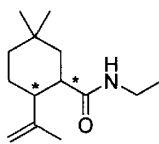


(14a-54)

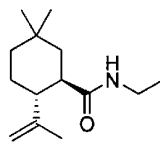
[Quim. 24]



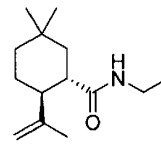
(14b-1)



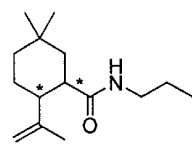
(14b-2)



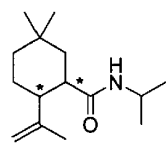
(14b-2i)



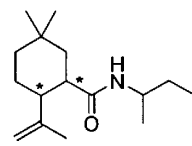
(14b-2ii)



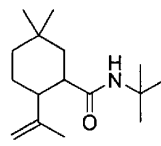
(14b-3)



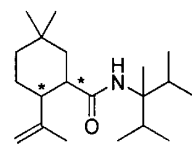
(14b-4)



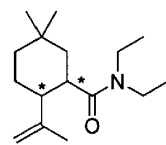
(14b-5)



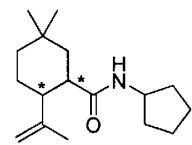
(14b-6)



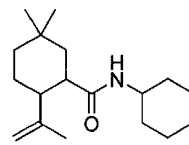
(14b-7)



(14b-8)

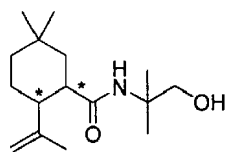


(14b-9)

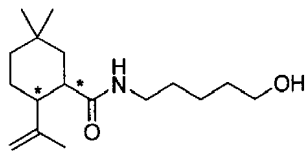


(14b-10)

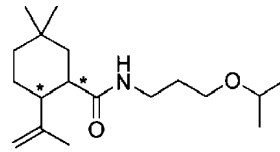
[Quim. 25]



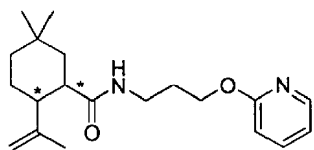
(14b-11)



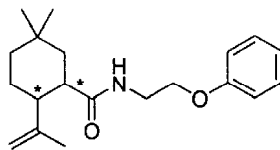
(14b-12)



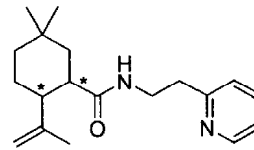
(14b-13)



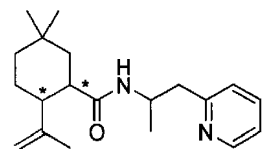
(14b-14)



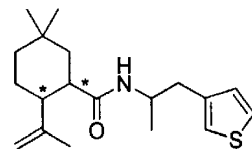
(14b-15)



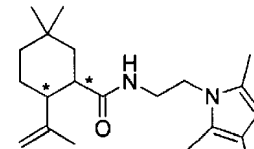
(14b-16)



(14b-17)

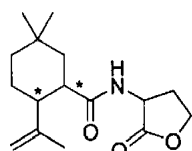


(14b-18)

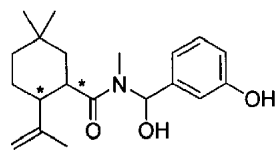


(14b-19)

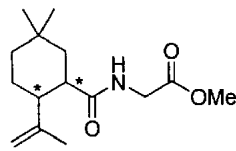
[Quim. 26]



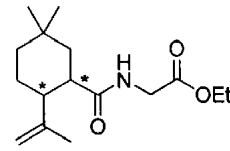
(14b-20)



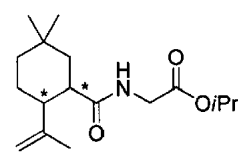
(14b-21)



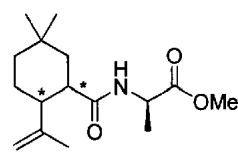
(14b-22)



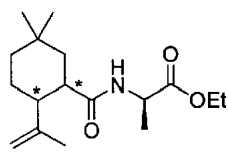
(14b-23)



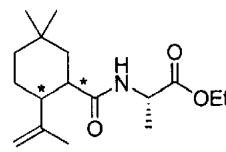
(14b-24)



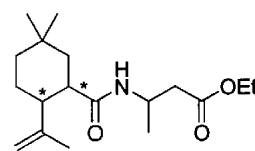
(14b-25i)



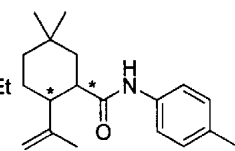
(14b-26i)



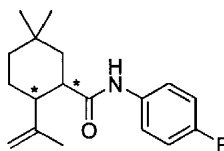
(14b-27ii)



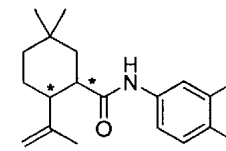
(14b-28)



(14b-29)

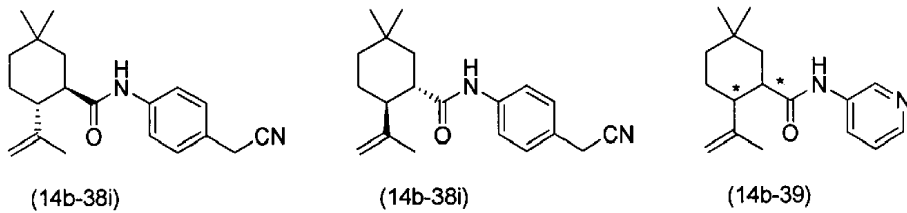
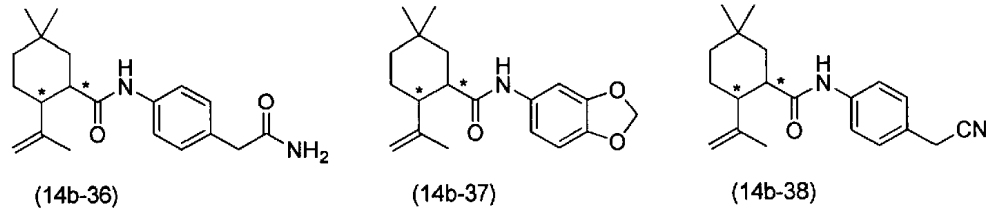
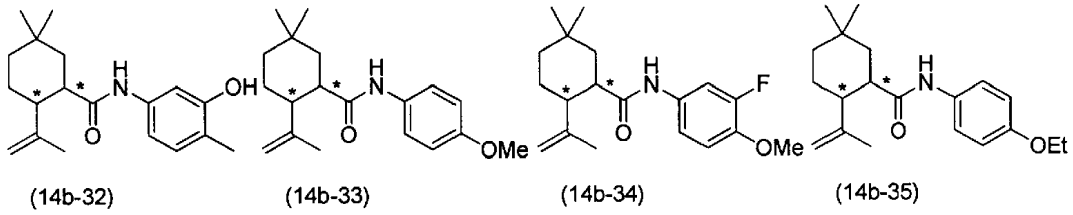


(14b-30)

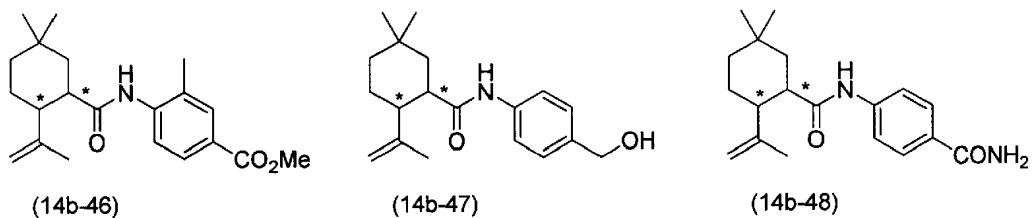
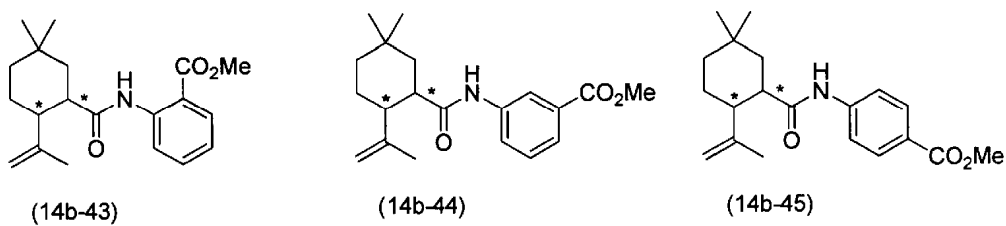
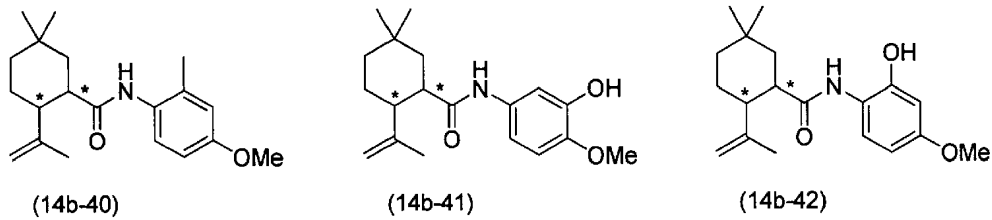


(14b-31)

[Quim. 27]



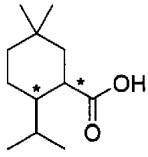
[Quim. 28]



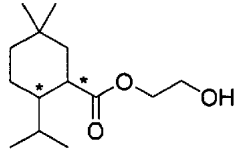
5 En el derivado de mentil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto éster de ácido carboxílico (15) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa un carbono asimétrico.

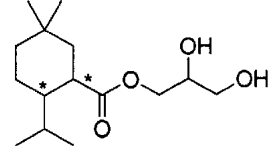
[Quim. 29]



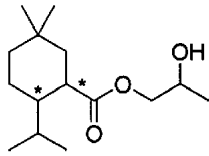
(11a)



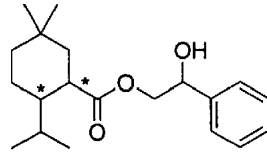
(15a-1)



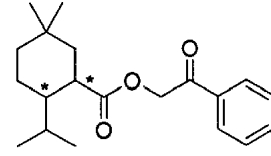
(15a-2)



(15a-3)

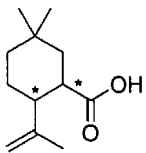


(15a-4)

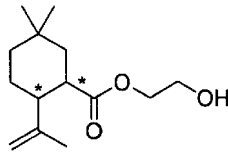


(15a-5)

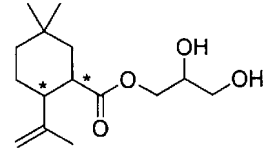
[Quim. 30]



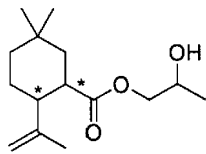
(11b)



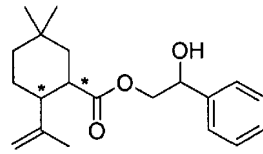
(15b-1)



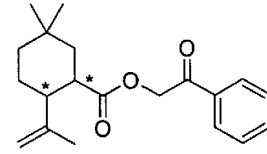
(15b-2)



(15b-3)



(15b-4)

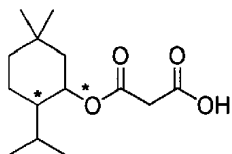


(15b-5)

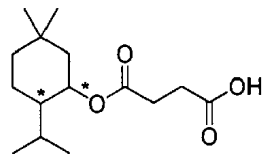
- 5 En el derivado de mentil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto monoéster de ácido dicarboxílico (16) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa un carbono asimétrico.

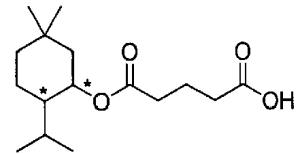
[Quim. 31]



(16a-1)

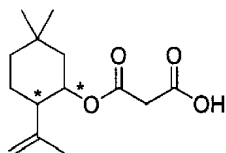


(16a-2)

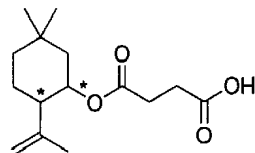


(16a-3)

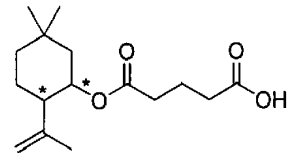
[Quim. 32]



(16b-1)



(16b-2)

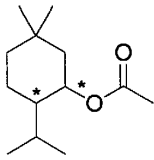


(16b-3)

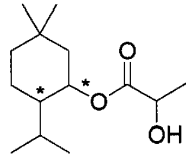
En el derivado de metil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto éster (17) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa un carbono asimétrico.

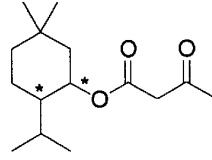
[Quim. 33]



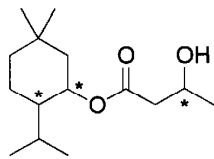
(17a-1)



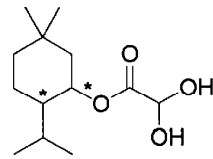
(17a-2)



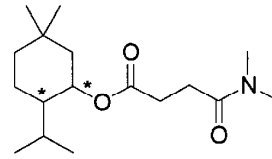
(17a-3)



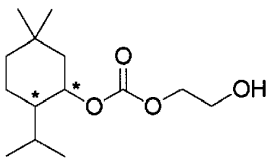
(17a-4)



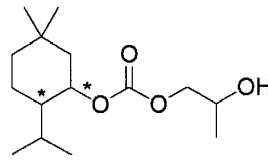
(17a-5)



(17a-6)

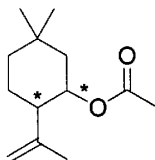


(17a-7)

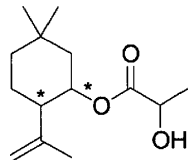


(17a-8)

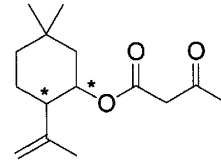
[Quim. 34]



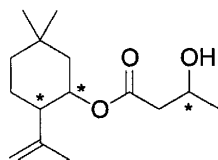
(17b-1)



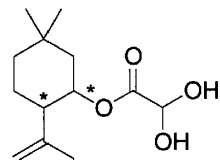
(17b-2)



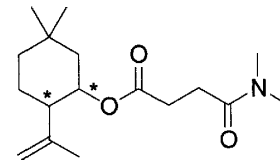
(17b-3)



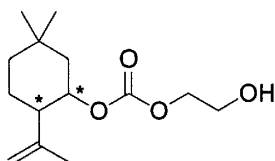
(17b-4)



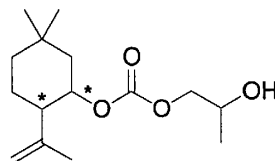
(17b-5)



(17b-6)



(17b-7)

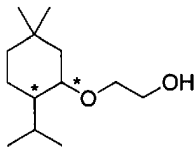


(17b-8)

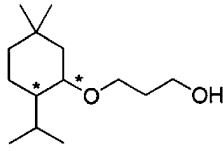
En el derivado de metil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto de éter (18) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa un carbono asimétrico.

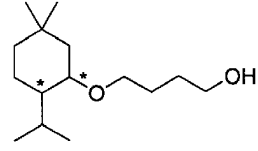
[Quim. 35]



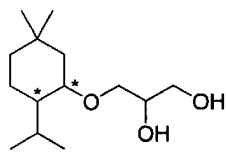
(18a-1)



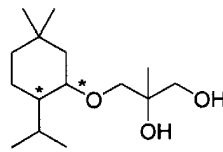
(18a-2)



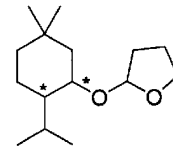
(18a-3)



(18a-4)



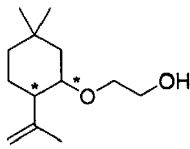
(18a-5)



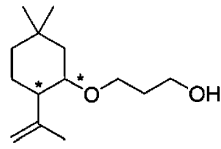
(18a-6)

5

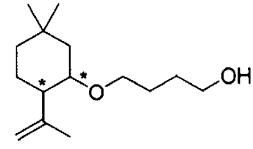
[Quim 36]



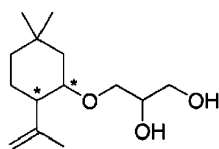
(18b-1)



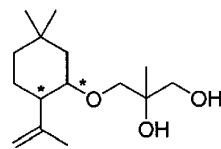
(18b-2)



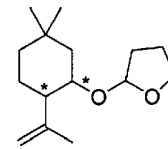
(18b-3)



(18b-4)



(18b-5)



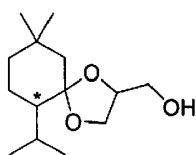
(18b-6)

En el derivado de metil mentol (1A) de la presente invención, los ejemplos específicos preferidos del compuesto cetel (19) incluyen los siguientes compuestos, pero no están limitados a los mismos.

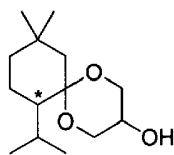
10 En los siguientes compuestos, un símbolo \* representa un carbono asimétrico.

[Quim. 37]

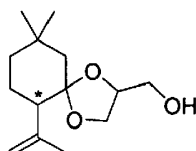




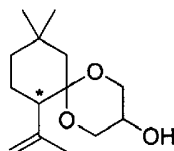
(19a-1)



(19a-2)



(19b-1)



(19b-2)

El derivado de metil mentol así obtenido representado por la fórmula general (1A) o la fórmula general (1B) de la presente invención tiene un efecto de sensación de frescor fuerte y persistente y se puede utilizar directamente solo como agente refrescante o estimulante sensorial.

- 5 El derivado de metil mentol de la presente invención requiere cambiar adecuadamente su intervalo de aplicación o método de aplicación de acuerdo con el tipo de producto, el uso previsto, etc., pero en general, se utiliza preferiblemente a una concentración de 0,00001 a 50% en masa, preferiblemente de 0,0001 a 20% en masa, y particularmente preferiblemente de 0,001 a 5% en masa con respecto a la composición total del producto.

- 10 En la composición de agente refrescante que contiene el derivado de metil mentol de acuerdo con la presente invención, empleando al menos una clase seleccionada de sustancias de sensación de frescor distintas del derivado de metil mentol de la presente invención combinada con el derivado de metil mentol de la presente invención, se puede formar una composición de agente refrescante con una mayor intensidad de sensación de frescor. Además, se puede preparar una composición de estimulación sensorial que contiene la composición de agente refrescante con una mayor intensidad de sensación de frescor.

- 15 Los ejemplos de la sustancia de sensación de frescor que no está incluida en el derivado de metil mentol de la presente invención incluyen:

compuestos ( $\alpha$ ) tales como mentol, mentona, alcanfor, pulegol, isopulegol, cineol, cubenol, acetato de mentilo, acetato de pulegilo, acetato de isopulegilo, salicilato de mentilo, salicilato de pulegilo, salicilato de isopulegilo, 3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-metil-3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-(1-mentoxi)etan-1-ol, 3-(1-mentoxi)propan-1-ol, 4-(1-mentoxi)butan-1-ol, 3-hidroxibutanoato de mentilo, glicoxilato de mentilo, p-mentan-3,8-diol, 1-(2-hidroxí-4-metilciclohexil)etanona, lactato de mentilo, cetil de metilglicerina, mentil-2-pirrolidona-5-carboxilato, succinato de monomentilo, sales de metales alcalinos de succinato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinos de glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de glutarato de monomentilo, N-[[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]carbonil]glicina, éster de glicerol de ácido p-mentano-3-carboxílico, carbonato de mentol propilenglicol, carbonato de mentol etilenglicol, p-mentano-2,3-diol, 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutanamida, N-etil-p-mentano-3-carboxamida, 3-(p-mentano-3-carboxamida)acetato de etilo, N-(4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-ciclopropil-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(2-piridin-2-il)-3-p-mentanocarboxamida, N-(2-hidroxietil)-2-isopropil-2,3-dimetilbutanamida, N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-2,2-dietilbutanamida, (2-isopropil-5-metilciclohexil)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-[4-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-p-mentanocarboxamida, 2-[(2-p-mentoxi)etoxi]etanol, 2,6-dietil-5-isopropil-2-metil-tetrahidropirano, y trans-4-terc-butilciclohexanol y racematos y formas ópticamente activas de estos;

alcoholes de azúcar ( $\beta$ ) tales como xilitol, eritritol, dextrosa y sorbitol;

- 35 productos naturales ( $\gamma$ ) tales como el aceite de menta japonesa, el aceite de menta piperita, el aceite de hierbabuena y el aceite de eucalipto; y

compuestos ( $\delta$ ) descritos en los documentos JP-A-2001-294546, JP-A-2005-343915, JP-A-2007-002005, JP-A-2009-263664, JP-A-2010-254621, JP-A-2010-254622, JP-A-2011-079953, US-A-4136163, US-A-4150052, US-A-4178459, US-A-4190643, US-A-4193936, US-A-4226988, US-A-4230688, US-A-4032661, US-A-4153679, US-A-4296255, US-A-4459425, US-A-5009893, US-A-5266592, US-A-5698181, US-A-5725865, US-A-5843466, US-B1-6231900, US-B1-6277385, US-B1-6280762, US-B1-6306429, US-B1-6432441, US-B1-6455080, US-B1-6627233, US-B2-7078066, US-B2-6783783, US-B2-6884906, US-B1-7030273, US-B2-7090832, US-A-1-

2004/0175489, US-A1-2004/0191402, US-A1-2005/0019445, US-A1-2005/0222256, US-A1-2005/0265930, US-A1-2006/015819, US-A1-2006/0249167, EP-A1-1689256, WO 2005/082154, WO 2005/099473, WO 2006/058600, WO 2006/092076, y WO 2006/125334.

5 Estos se pueden utilizar como una clase o combinando adecuadamente dos clases o más de ellos. Sobre todo, se prefiere que contengan al menos una sustancia de sensación de frescor seleccionada del grupo que consiste en los compuestos ( $\alpha$ ), los alcoholes de azúcar ( $\beta$ ) y los productos naturales ( $\gamma$ ).

10 El derivado de metil mentol de la presente invención y la sustancia de sensación de frescor que no está incluida en el mismo se pueden utilizar en una proporción arbitraria siempre que el efecto de la presente invención no se vea afectado, sin embargo, una razón de uso preferida del derivado de metil mentol con respecto a la sustancia de sensación de frescor que no está incluida en el mismo está preferiblemente en el intervalo de 1:99 a 90:10 en términos de razón en masa.

15 La composición de agente refrescante de la presente invención se puede combinar con una composición para conferir sabor y/o una composición para conferir fragancia o productos tales como bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes de acabado suavizantes para la ropa, cuasi-fármacos y fármacos.

20 La composición de agente refrescante que contiene el derivado de metil mentol de la presente invención tiene un efecto de sensación de frescor fuerte y persistente, y por lo tanto, al incluir esta composición de agente refrescante, se puede preparar una composición de estimulación sensorial que tiene un efecto de sensación de frescor. En el caso en el que se prepara la composición de estimulación sensorial, la cantidad de combinación de la composición del agente refrescante requiere cambiar apropiadamente su intervalo de aplicación o método de aplicación de acuerdo con el tipo de producto, el uso previsto, etc., pero en general se utiliza preferiblemente a una concentración de 0,00001 a 50% en masa, preferiblemente de 0,0001 a 20% en masa, y particularmente preferiblemente de 0,001 a 4% en masa con respecto a la composición total de la composición de estimulación sensorial. La composición de estimulación sensorial de la presente invención es una composición que comunica un efecto de estimulación sensorial. El efecto de estimulación sensorial incluye un efecto de sensación de frescor y/o un efecto de sensación de calor, y por lo tanto, en la presente invención, la composición de estimulación sensorial se utiliza como un concepto que también incluye una composición de agente refrescante y/o una composición de agente de calentamiento.

30 En la composición de agente refrescante de la presente invención, mediante el uso de una sustancia de sensación de calor combinada, se puede ajustar el efecto de estimulación de la composición de estimulación sensorial. Los ejemplos del componente de estimulación de la sensación de calor incluyen:

35 compuestos ( $\epsilon$ ) tales como vanilil metil éter, vanilil etil éter, vanilil propil éter, vanilil isopropil éter, vanilil butil éter, vanilil amil éter, vanilil isoamil éter, vanilil hexil éter, isovanilil metil éter, isovanilil etil éter, isovanilil propil éter, isovanilil isopropil éter, isovanilil butil éter, isovanilil amil éter, isovanilil isoamil éter, isovanilil hexil éter, etil vanilil metil éter, etil vanilil etil éter, etil vanilil propil éter, etil vanilil isopropil éter, etil vanilil butil éter, etil vanilil amil éter, etil vanilil isoamil éter, etil vanilil hexil éter, vanilina propilenglicol acetal, isovanilina propilenglicol acetal, etil vanilina propilenglicol acetal, éster de ácido acético de vanilil butil éter, éster de ácido acético de isovanilil butil éter, éster de ácido acético de etil vanilil butil éter, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-etoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homodihidrocapsaicina, homocapsaicina, biscapsantina, trishomocapsantina, nornorcapsantina, norcapsantina, capsaicinol, vanilil caprilamida (vanililamida de ácido octílico), vanilil pelargonamida (vanililamida de ácido nonílico), vanilil caproamida (vanililamida de ácido decílico), vanilil undecamida (vanililamida de ácido undecílico), N-trans-feruloiltiramina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, N-trans-feruloilpiperidina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E-pentenoilpiperidina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, piperina, isopiperina, chavicina, isochavicina, piperamina, piperetina, piperoleína B, retrofractamida A, piperida, guineensida, piperilina, piperamida C5:1 (2E), piperamida C7:1 (6E), piperamida C7:2 (2E,6E), piperamida C9:1 (8E), piperamida C9:2 (2E,8E), piperamida C9:3 (2E,4E,8E), fagaramida, sanshool-I, sanshool-II, hidroxisanshool, sanshoamida, gingerol, shogaol, zingerona, metilgingerol, paradol, espilantol, chavicina, poligodial (tadeonal), isopoligodial, dihidropoligodial, y tadeon, y racematos y formas ópticamente activas de estos;

55 productos naturales ( $\zeta$ ) tales como aceite de capsicum, oleorresina de capsicum, oleorresina de jengibre, oleorresina de jambu (extracto de *Spilanthes oleracea*), extracto de sansho (*Zanthoxylum piperitum*), sanshoamida, extracto de pimienta negra, extracto de pimienta blanca y extracto de polygonum; y

compuestos ( $\eta$ ) descritos en los documentos JP-A-8-225564, JP-A-2007-015953, JP-A-2007-510634, JP-A-2008-505868, WO 2007/013811, WO 2003/106404, EP-A2-1323356, DE-A1-10351422, US-A1-2005/0181022 y US-A1-2008/0038386.

Estos se pueden utilizar como una clase o combinando adecuadamente dos clases o más de ellos. Sobre todo, se prefiere que contengan al menos una sustancia de sensación de calor seleccionada del grupo que consiste en los compuestos ( $\epsilon$ ) y los productos naturales ( $\zeta$ ).

5 En el caso en el que se busca un efecto de sensación de frescor, la razón de combinación de la sustancia de sensación de calor con respecto a la sustancia de sensación de frescor puede ser cualquier valor siempre que el efecto de sensación de calor no se comunica al combinar la sustancia de sensación de calor, y en general, la cantidad de combinación de la sustancia de sensación de calor se ajusta a 0,001 a 0,95 veces, preferiblemente 0,01 a 0,5 veces la masa total de la composición del agente refrescante. En la composición de estimulación sensorial que  
10 incluye la composición de agente refrescante que contiene el derivado de metil mentol de la presente invención, al añadir la sustancia de sensación de calor a la composición de agente refrescante a la razón mencionada anteriormente, se observa una mejora adicional del efecto de sensación de frescor, y por lo tanto, se incrementa el efecto de sensación de frescor.

15 Adicionalmente, en el caso en el que se busca un efecto de sensación de calor, la razón de combinación puede ser cualquier valor siempre que el efecto de sensación de frescor no se comunique al mezclar la composición del agente refrescante, y en general, la cantidad de combinación de la composición del agente refrescante se ajuste a 0,001 a 0,95 veces, preferiblemente de 0,01 a 0,5 veces la masa total de la sustancia de sensación de calor.

20 Los ejemplos del componente para conferir sabor y/o el componente para conferir fragancia que se pueden incluir junto con la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial de la presente invención incluyen diversos sabores y/o fragancias sintéticos, aceites esenciales naturales, aceites esenciales sintéticos, aceites de cítricos y sabores y/o fragancias de animales, y se puede utilizar una amplia variedad de componentes para conferir sabor y/o componentes para conferir fragancia como se describe, por ejemplo, en NPL 1.

Entre estos, los ejemplos representativos de los mismos incluyen  $\alpha$ -pineno, limoneno, cis-3-hexenol, alcohol feniletílico, acetato de estiralilo, eugenol, óxido de rosa, linalool, benzaldehído, muscona, MUSK T (Takasago International Corporation) y THESARON (Takasago International Corporation).

25 Los contenidos de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial en la composición para conferir sabor o la composición para conferir fragancia que contienen la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial de la presente invención y el componente para conferir sabor y/o el componente para conferir fragancia mencionados anteriormente se pueden ajustar de acuerdo con el tipo de sabor y/o fragancia u otro componente que se vayan a mezclar, el uso previsto de la composición para conferir sabor  
30 y/o la composición para conferir fragancia, etc. Por ejemplo, en la composición para conferir fragancia para fragancias o cosméticos, en general, el contenido de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial es de 0,00001 a 50% en masa, preferiblemente de 0,001 a 50% en masa, y particularmente preferiblemente de 0,01 a 20% en masa con respecto a la masa total de la composición para conferir fragancia.

35 Adicionalmente, en la composición para conferir sabor para bebidas o alimentos, en general, el contenido de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial es preferiblemente de 0,0001 a 50% en masa, más preferiblemente de 0,001 a 30% en masa con respecto a la masa total de la composición para conferir sabor.

40 En la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia que contiene la composición de agente refrescante o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o la composición para conferir fragancia que contiene la composición de estimulación sensorial se pueden incluir un tipo o dos o más tipos de otro agente de retención de sabor y/o agente de retención de fragancia empleados convencionalmente en la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia según sea necesario. En tal caso, los ejemplos del otro agente de retención de sabor y/o agente de retención de fragancia incluyen etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerina,  
45 hexilglicol, benzoato de bencilo, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, hercolina, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, y se pueden incluir un tipo o dos o más tipos entre estos.

50 La composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial de la presente invención se pueden utilizar para comunicar una sensación de frescor o estimulación sensorial a diversos productos como se describió anteriormente como composición de agente refrescante o composición de estimulación sensorial sola o formándola en la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o composición para conferir fragancia que contiene la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial.

55 El producto al que se comunica la sensación de frescor o la estimulación sensorial por medio de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial de la presente invención por sí misma o por medio de la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o la

- composición para conferir fragancia no está particularmente limitado, sin embargo, los ejemplos de los mismos incluyen bebidas; alimentos productos de tocador tales como agentes de limpieza, detergentes para cocina y agentes blanqueadores; productos para el cuidado del aire tales como desodorantes y ambientadores; composiciones para uso oral; fragancias o cosméticos tales como productos de fragancias, cosméticos básicos, cosméticos de acabado, cosméticos para el cabello, cosméticos para quemaduras solares y cosméticos medicinales; productos para el cuidado del cabello; productos para el cuidado de la piel tales como jabones; productos para el cuidado del cuerpo, tales como limpiadores corporales; agentes de baño; agentes de limpieza para ropa; agentes de acabado suavizantes para la ropa; agentes en aerosol; artículos de uso diario y para el hogar; y cuasi-fármacos y fármacos.
- 5
- 10 Se pueden ilustrar varias formas de la siguiente manera:
- los ejemplos de bebidas incluyen bebidas tales como bebidas de zumo de frutas, vinos de frutas, bebidas a base de leche, bebidas carbonatadas, bebidas refrescantes y bebidas saludables; bebidas de té o bebidas favoritas tales como el té verde, el té oolong, el té negro, el té de hojas de caqui, el té de manzanilla, el té de bambú rayado, el té de morera, el té dokudami, el té pu-erh, el té de mate, el té rooibos, el té de gymnema, el té de guayaba, el café y el cacao; sopas tales como sopas de estilo japonés, sopas de estilo occidental y sopas chinas; y varias bebidas instantáneas;
- 15
- los ejemplos de los alimentos incluyen dulces congelados tales como helados, sorbetes y caramelos helados; postres tales como gelatina y púdines; golosinas de estilo occidental tales como pasteles, galletas, chocolates y chicles; golosinas de estilo japonés tales como bollos de mermelada de judía al vapor, gelatina de judía dulce y gelatina de arroz dulce; mermeladas; caramelos; panes; condimentos de sabor; varios alimentos instantáneos; y varios aperitivos;
- 20
- los ejemplos de las composiciones para uso oral incluyen pastas de dientes, agentes de limpieza bucal, enjuagues bucales, grageas y chicles;
- los ejemplos de los productos para conferir fragancia incluyen perfumes, aguas de perfume, colonias y aguas de colonia;
- 25
- los ejemplos de los cosméticos básicos incluyen cremas de lavado facial, cremas evanescentes, cremas de limpieza, cremas frías, cremas de masaje, lociones lechosas, lociones para la piel, lociones de belleza, compresas faciales y desmaquillantes;
- los ejemplos de los cosméticos de acabado incluyen bases, polvos para la cara, polvos sólidos para la cara, polvos de talco, lápices labiales, bálsamos labiales, coloretes, delineadores, máscaras, sombras de ojos, lápices de cejas, compresas para ojos, esmaltes para uñas y quitaesmaltes;
- 30
- los ejemplos de cosméticos para el cabello incluyen pomada, brillantina, lociones para el cabello, barras para el cabello, sólidos para el cabello, aceites para el cabello, tratamientos para el cabello, cremas para el cabello, tónicos para el cabello, líquidos para el cabello, lacas para el cabello, bandolinas, tónicos revitalizantes para el cabello y tintes para el cabello;
- 35
- los ejemplos de los cosméticos para quemaduras solares incluyen productos bronceadores y productos de protección solar;
- los ejemplos de cosméticos medicinales incluyen antitranspirantes, lociones y geles para después del afeitado, agentes ondulantes permanentes, jabones medicinales, champús medicinales y cosméticos medicinales para la piel;
- 40
- los ejemplos de productos para el cuidado del cabello incluyen champús, tintes, champús colorantes, acondicionadores, tratamientos y compresas para el cabello;
- los ejemplos de los jabones incluyen jabones de tocador, jabones de baño, jabones perfumados, jabones transparentes y jabones sintéticos;
- 45
- los ejemplos de los limpiadores corporales incluyen jabones corporales, champús corporales, jabones para manos y cremas faciales;
- los ejemplos de los agentes de baño incluyen aditivos de baño (tales como sales de baño, tabletas de baño y líquidos de baño), espumas de baño (tales como baños de burbujas), aceites de baño (tales como perfumes de baño y cápsulas de baño), baños de leche, gelatina de baño y cubos de baño;
- 50
- los ejemplos de los detergentes incluyen detergentes para ropa, detergentes para ropa delicada, detergentes líquidos, jabones para la colada, detergentes compactos y jabones en polvo;
- los ejemplos de los agentes de acabado suavizantes incluyen suavizantes y agentes para el cuidados de los muebles;

los ejemplos de los agentes de limpieza incluyen limpiadores, limpiadores domésticos, agentes de limpieza de inodoros, agentes de limpieza de baños, limpiadores de vidrios, eliminadores de moho y agentes de limpieza de desagües;

5 los ejemplos de los detergentes para cocina incluyen jabones de cocina, jabones sintéticos de cocina y detergentes para platos;

los ejemplos de los agentes blanqueadores incluyen agentes blanqueadores de tipo oxidación (tales como agentes blanqueadores a base de cloro y agentes blanqueadores a base de oxígeno), agentes blanqueadores reductores (tales como agentes blanqueadores a base de azufre) y agentes blanqueadores ópticos;

los ejemplos de los agentes en aerosol incluyen los de tipo pulverización y los pulverizadores en polvo;

10 los ejemplos de desodorantes y ambientadores incluyen los de tipo sólido, de tipo gel y de tipo líquido (acuosos y oleosos);

los ejemplos de los artículos de uso diario de artículos para el hogar incluyen clínex y papel higiénico;

los ejemplos de los cuasi-fármacos incluyen aditivos líquidos para baño, enjuagues bucales y repelentes, y los ejemplos de repelentes incluyen los de tipo pulverización de neblina y los de tipo líquido acuoso; y

15 los ejemplos de los fármacos incluyen cosméticos medicinales y lociones medicinales.

En cuanto a la forma de dosificación del derivado de metil mentol de la presente invención, se puede adoptar la forma de una mezcla en sí misma. Como otra forma de dosificación, se selecciona una forma arbitraria, por ejemplo,

20 una forma líquida en la que la disolución se realiza en un alcohol, un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, glicerina o dipropilenglicol, o un éster tal como citrato de trietilo, benzoato de bencilo o ftalato de dietilo;

una sustancia de goma natural tal como goma arábica o goma de tragacanto;

una forma emulsionada en la que la emulsión se realiza con un emulsionante tal como un éster de ácido graso de glicerol o un éster de ácido graso de sacarosa;

25 una forma en polvo en la que se realiza el recubrimiento con una película empleando una sustancia de goma natural tal como goma arábica o un excipiente tal como gelatina o dextrina;

una forma solubilizada o una forma dispersa en la que la solubilización o dispersión se realizan empleando un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo anfótero o similar; o

30 una microcápsula obtenida mediante un tratamiento con un agente encapsulante, o similar; y se utiliza de acuerdo con el uso previsto.

En cuanto al método para comunicar sensación de frescor o estimulación sensorial a diversos productos como se describió anteriormente con la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial de la presente invención, o la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o la composición para conferir fragancia que contiene la misma, por ejemplo,

40 de acuerdo con el tipo de producto al que se comunica sensación de frescor o estimulación sensorial o de la forma final del producto (por ejemplo, la forma del producto tal como una forma líquida, una forma sólida, una forma en polvo, una forma de gel, una forma de neblina, o una forma de aerosol), la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial, o la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o la composición para conferir fragancia que contiene la misma se pueden añadir o aplicar directamente al producto;

45 la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial, o la composición para conferir sabor que contiene composición de agente refrescante y/o composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene la composición de estimulación sensorial y/o la composición para conferir fragancia que contiene la misma se pueden disolver, por ejemplo, en un alcohol o un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol o glicerina para convertirlas en una forma líquida y añadirlas o aplicarlas;

50 se pueden convertir en una forma solubilizada o una forma dispersa al solubilizarlas o dispersarlas en emulsión empleando una sustancia de goma natural tal como goma arábica o goma de tragacanto o un tensioactivo (por ejemplo, un tensioactivo no iónico tal como un éster de ácido graso de glicerol o un éster de ácido graso de sacarosa, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo anfótero o similar) y añadirlas o

aplicarlas;

se pueden convertir en una forma en polvo con una película de recubrimiento formada mediante el uso de una sustancia de goma natural tal como goma arábica o un excipiente tal como la gelatina o la dextrina y añadir las o aplicarlas; o

- 5 se pueden formar en una microcápsula mediante tratamiento con un agente de encapsulación y añadir las o aplicarlas.

Adicionalmente, la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial, o la composición para conferir sabor que contiene la composición de agente refrescante y/o la composición para conferir fragancia o la composición para conferir sabor que contiene composición de estimulación sensorial y/o la composición para conferir fragancia que contiene la misma se pueden incluir en un agente de inclusión tal como ciclodextrina para estabilizar la composición y también hacerla liberable de forma sostenida y utilizarla.

La cantidad de adición o la cantidad de aplicación de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial al producto cuando se comunica sensación de frescor o estimulación sensorial se pueden ajustar de acuerdo con el tipo o forma del producto, el efecto o acción de comunicar sensación de frescor o estimulación sensorial requeridos para el producto, o similar. En general, la cantidad de adición o la cantidad de aplicación de la composición de agente refrescante o la composición de estimulación sensorial es preferiblemente de aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  a 0,1% en masa más o menos, más preferiblemente de  $1 \times 10^{-6}$  a 0,01% en masa con respecto a la masa del producto.

### Ejemplos

20 En lo sucesivo, la medición de productos en los Ejemplos y Ejemplos de Síntesis se realizó empleando los siguientes aparatos y dispositivos.

Espectro de RMN: RMN  $H^1$ : AM-500 (500 MHz) (fabricado por Bruker Co., Ltd.)

Sustancia patrón externa: tetrametilsilano

Cromatógrafo de gases (GC): GC-2010AF (fabricado por Shimadzu Corporation)

25 Columna: DB-WAX (30 m  $\times$  0,32 mm  $\times$  0,5  $\mu$ m) (fabricado por Hewlett Packard Co.), IC-1 (30 m  $\times$  0,25 mm  $\times$  0,25  $\mu$ m), (fabricado por Hewlett Packard Co.), Rtx-1 (30 m  $\times$  0,25 mm  $\times$  0,25  $\mu$ m) (fabricado por Restek, Inc.)

Columna quiral (medición de pureza óptica): Beta DEX™ 225 (30 m  $\times$  0,25 mm  $\times$  0,25  $\mu$ m), Beta DEX™ 325 (30 m  $\times$  0,25 mm  $\times$  0,25  $\mu$ m) (fabricado por Supelco, Inc.)

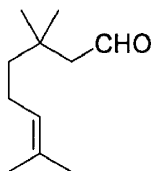
30 Espectro de masas de alta resolución (HRMS): JMS-T100GCV (fabricado por JEOL Ltd.), LCMS-IT-TOF (fabricado por Shimadzu Corporation)

Rotación óptica: JASCO P-1020 (fabricado por JASCO Corporation)

Punto de fusión: dispositivo de medición del punto de fusión (número de serie: 2678) (fabricado por Yanagimoto Seisakusyo Co., Ltd.)

### [Ejemplo de Síntesis 1] Síntesis de 3-metilcitronelal (3,3,7-trimetil-6-octenal) (Compuesto ilustrativo 3)

[Quim. 38]



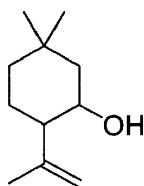
35 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se preparó un matraz de cuatro bocas de 2 litros equipado con un embudo de goteo, y se añadieron al matraz yoduro de cobre (100 g, 1,05 eq.) y éter dietílico (200 mL), y el interior del sistema se enfrió a 0°C a 5°C mientras se agitaba. Se añadió una solución de metil litio-éter (1,08 moles/L, 992 mL, 2,05 eq. frente a CuI) al embudo de goteo, y a continuación se añadió gota a gota lentamente durante 2 horas. Después de la adición gota a gota, se realizó la agitación durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura, y a continuación, el interior del sistema se enfrió a -60°C o menos. Se añadieron citral (76,1 g, 500 mmoles) y éter dietílico (50 mL) al embudo de goteo, y a continuación se añadieron gota a gota lentamente durante 40 20 minutos. Una vez completada, se realizó la agitación durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura, y la temperatura del sistema se incrementó gradualmente de 0 a 5°C. Después de 1 hora, la CG confirmó la finalización de la reacción, y como post-tratamiento, se añadió gota a gota lentamente una solución acuosa saturada de cloruro 45

de amonio mientras se enfriaba. La solución mixta se filtró a través de Celite, y la capa de aceite se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida (78,4 g). Esta reacción se realizó tres veces en total, y el aceite obtenido se sometió a destilación simple empleando un aparato de destilación Claisen (0,1 mmHg, parte superior: 60 a 65°C, temperatura del baño: 85 a 95°C), por medio de lo cual se obtuvo una sustancia objetivo (180 g, rendimiento: 72%).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (s, 3H), 1,33-1,39 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,68 (d, 3H,  $J = 0,85$  Hz), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,27 (d, 2H,  $J = 3,2$  Hz), 5,06-5,11 (m, 1H), 9,85 (t,  $J = 3,1$  Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 2] Síntesis de 5-metilopulegol (5,5-dimetil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexanol) (Compuesto ilustrativo rac-4)**

[Quim. 39]



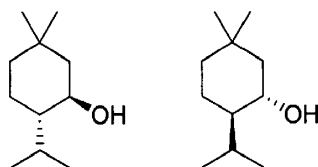
A un matraz de cuatro bocas de 200 mL equipado con un condensador se la añadieron sílice-alúmina activa (771 mg, 2% en masa), 3-metilcitronelal (3) (25,8 g, 153 mmoles) y tolueno (77 mL). Se realizó una reacción agitando a 80°C, y después de 2 horas, se completó la reacción (conv. > 99%). Después de que el catalizador se separó mediante filtración, se realizó una destilación simple empleando un aparato de destilación Claisen (<0,1 Pa, parte superior: 55 a 56°C, temperatura del baño: 88°C), por medio de lo cual se obtuvo un aceite incoloro (24,6 g, rendimiento: 66%) que es una sustancia objetivo. Una razón cis/trans fue 13/87.

HRMS: masa: 168,1514, valor de medición real: 168,1535

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-0,95 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,09-1,16 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 1H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,74 (ancho, 3H), 1,75-1,88 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 4,85-4,86 (m, 1H), 4,83-4,98 (m, 1H) (mezcla trans/ cis)

**[Ejemplo de Síntesis 3] Síntesis de trans-5-metil mentol (trans-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol) (rac-trans-5)**

[Quim. 40]



Se añadieron 5-metilopulegol (rac-4) (10,0 g, 59,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 2, y se añadieron paladio sobre carbono (N.E. Chemcat. Wet, STD 5%, 100 mg, 1% en masa) y metanol (20 mL). Se realizó una reacción durante 15 horas a 50°C bajo una presión de hidrógeno de 1 MPa a 2 MPa. La finalización de la reacción fue confirmada mediante CG y se realizó un post-tratamiento. El catalizador se filtró a través de Celite, seguido de concentración, por medio de lo cual se obtuvo trans-5-metil mentol (9,80 g, rendimiento: 97%) en forma de un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 60 a 64°C

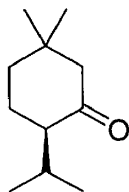
HRMS: masa: 170,1671, valor de medición real: 170,1680

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 0,89 (s, 3H, >C-CH<sub>3</sub>), 0,93-0,95 (m, 6H), 1,04-1,21 (m, 5H), 1,37 (dt, 1H,  $J = 9,6, 2,6$  Hz), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H)

**[Ejemplo de Síntesis de referencia 4] Síntesis de (+)-5-metilmentona ((+)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanona) (Compuesto ilustrativo (+)-7)**

[Quim. 41]

[Chem. 41]



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se preparó un matraz de cuatro bocas de 1 L equipado con dos embudos de goteo, y se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (THF) (0,92 moles/L, 500 mL, 460 mmoles, 1,25 eq.) al matraz, y el interior del sistema se enfrió a -10°C mientras se agitaba. Se preparó una suspensión en THF (25 mL) de yoduro de cobre (13,4 g, 20% en moles) en el embudo de goteo y se añadió lentamente al interior del sistema. Una vez completada la adición, se realizó el envejecimiento durante 30 minutos y se añadió una solución de THF (50 mL) de (-)-piperitona (53,9 g, 354 mmoles) al embudo de goteo, y a continuación se añadió gota a gota lentamente durante 1,5 horas mientras se mantenía la temperatura del sistema a -5°C o menos. El consumo completo de (-)-piperitona se confirmó en 1 hora después de la finalización del goteo, y se realizó un post-tratamiento. Mientras se mantenía la temperatura del sistema a -10°C, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) al interior del sistema agitando. Después de completar la adición, se realizó la agitación durante 30 minutos y la temperatura se aumentó gradualmente a temperatura ambiente. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadió tolueno a la misma, seguido de lavado tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de que la capa de aceite se concentró mediante filtración, se realizó la destilación de Claisen (temperatura del baño: 100°C, parte superior: 56°C, 0,1 Pa), por medio de lo cual se obtuvo la (+)-5-metilmentona objetivo en forma de un aceite de color amarillento (54,2 g, rendimiento: 88%, 85% ee.).

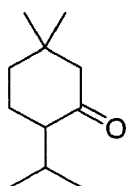
15  $[\alpha]_{D_{20}} = +25,4$  (c = 0,2, EtOH)

HRMS: masa: 168,1514, valor de medición real: 168,1512

20 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,88 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 0,90 (ancho, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,52-1,67 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,07- 2,16 (m, 2H)

**[Ejemplo de Síntesis de referencia 5] Síntesis de 5-metilmentona (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanona) (Compuesto ilustrativo rac-7)**

[Quim. 42]



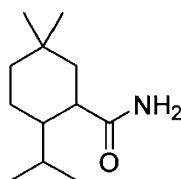
25 (+)-5-metilmentona ((+)-7) (10,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 4 se calentó y agitó a 90°C durante 3 horas, por medio de lo cual se obtuvo la 5-metilmentona objetivo cuantitativamente en forma de un aceite incoloro.

HRMS: masa: 168,1514, valor de medición real: 168,1521

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,88 (d, 3H, J = 1,6 Hz), 0,90 (ancho, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,52-1,67 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,07- 2,15 (m, 2 H)

30 **[Ejemplo 1] Síntesis de 5-metilmentilamida (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida) (Compuesto ilustrativo 14a-50)**

[Quim. 43]



Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron t-butoxido de potasio (396 mg, 1,2 eq.) Y THF (5 mL) a un matraz, y se añadieron isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (590 mg, 1,1 eq.) Y THF (10 mL) a un



embudo cuentagotas, y la solución en el embudo se añadió gota a gota mientras se enfriaba y se agitaba de 0 a 5°C. Después de 2 horas, la temperatura del interior del sistema se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota una solución de THF (5 mL) de 5-metilmentona (rac-7) (500 mg, 2,94 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 5, mientras se agitaba. Después de la adición gota a gota, la temperatura se incrementó gradualmente y se realizó una reacción durante 8 horas a una temperatura interna de 45°C. Como post-tratamiento, el enfriamiento se realizó a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida para destilar el THF. Al residuo resultante, se le añadieron tolueno y agua corriente, y la capa de aceite se lavó dos veces con agua corriente y una vez con una solución salina saturada. El secado se realizó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se realizó la filtración y concentración a presión reducida. Posteriormente, a un matraz de cuatro bocas equipado con un condensador se le añadieron el aceite obtenido, hidróxido de potasio (500 mg, 3,2 eq.), agua corriente y t-butanol (6 mL), seguido de reflujo y agitación durante 9 horas. Como post-tratamiento, se realizó la extracción con tolueno y agua corriente, y la capa de aceite se lavó y se secó mediante un método convencional, y un residuo obtenido mediante concentración se aisló y purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo), seguido de recristalización adicional empleando heptano/acetato de etilo, por medio de lo cual se obtuvo la 5-metilmentilamida objetivo en forma de un sólido de color blanco (121 mg, rendimiento: 25%).

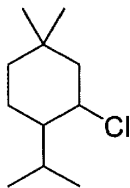
Punto de fusión: 141 a 145°C

HRMS: masa: 198,1852, valor de medición real: 198,1841 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 0,87-0,94 (m, 9H), 1,12-1,28 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 5H), 1,80 (quid, 1H, J = 13.9, 2,5 Hz), 2,23 (td, 1H, J = 11,9, 3,7 Hz), 5,53-5,56 (ancho, 2H)

#### 20 [Ejemplo de Síntesis 6] Síntesis de cloruro de 5-metilmentilo (3-cloro-4-isopropil-1,1-dimetilciclohexano)

[Quim. 44]



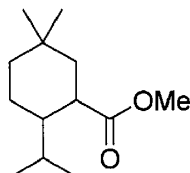
A un matraz de 200 mL se le añadieron trans-5-metil mentol (rac-trans-5) (11,0 g, 64,6 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 3, tolueno (5,5 mL), cloruro de zinc (28,2 g, 3,2 eq.) y ácido clorhídrico concentrado (16,2 mL), y se realizó una reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. La finalización de la reacción fue confirmada mediante CG-MS, y se realizó un post-tratamiento. La capa acuosa se eliminó empleando un embudo de separación, y la capa de aceite se lavó cinco veces con agua corriente. El secado se realizó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración mediante filtración. El residuo resultante se aisló y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano), por medio de lo cual se obtuvo una mezcla de isómeros de cloruro de 5-metilmentilo (10,4 g, rendimiento: 70%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

30 HRMS: masa: 233,1312, valor de medición real: 233,1314 ([M + Cl]<sup>-</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,90 (s, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,94 (s, 3H), 0,97-1,12 (m, 1H), 1,19-1,38 (m, 2H), 1,41 (dt, 1H, J = 9.5, 1,5 Hz), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,34 (quid, 1H, J = 7,0, 1,5 Hz), 3,95 (td, 1H, J = 12,0, 1,6 Hz)

#### 35 [Ejemplo 2] Síntesis de éster metílico de ácido 5-metilmentil carboxílico (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxilato de metilo) (Compuesto ilustrativo 15a-6)

[Quim. 45]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió magnesio (1,51 g, 1,30 eq.) a un matraz de cuatro bocas de 200 mL equipado con un condensador y un embudo de goteo, y se añadieron cloruro de 5-metilmentilo (9,00 g, 47,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 y THF (40 mL) al embudo de goteo. La temperatura interna del matraz se calentó a 45°C, y la solución en el embudo se añadió gota a gota durante 1 hora mientras se agitaba. Se añadieron al embudo carbonato de dimetilo (8,03 mL, 2,00 eq.) y THF (5 mL), y a continuación se añadieron gota a gota durante aproximadamente 40 minutos. Después de completarse, la temperatura del sistema se aumentó a 55°C, y a continuación se calentó y agitó durante 8 horas en total. Como post-tratamiento, se enfrió el interior del

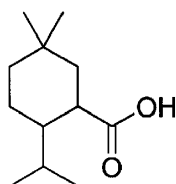
sistema y se completó la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio, y se aisló y purificó un producto bruto obtenido mediante un método convencional mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 6/1), por medio de lo cual se obtuvo una sustancia objetivo en forma de un aceite incoloro (9,13 g, 43,0 mmoles, rendimiento: 90%).

5 HRMS: masa: 213,1837, valor de medición real: 213,1849 ( $[M+H]^+$ )

RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,81 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,88 (s, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92 (s, 3H), 1,14-1,35 (m, 4H), 1,36-1,68 (m, 4H), 2,42-2,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H)

**[Ejemplo de Síntesis 7] Síntesis de ácido 5-metilmentilcarboxílico (ácido 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxílico) (Compuesto ilustrativo rac-11a)**

[Quim. 46]



10 A un matraz de 200 mL equipado con un condensador se le añadieron éster metílico de ácido 5-metilmentil carboxílico (15a-6) (8,16 g, 38,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2, etanol (10 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% en masa (23 mL), seguido de calentamiento y agitación a 95°C durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida, y se añadieron tolueno y agua corriente a la misma, seguido de transferencia a un embudo de separación. Se retiró la capa de aceite, y la capa acuosa se aciduló en cuanto a la propiedad líquida de la misma con ácido clorhídrico diluido, y la extracción se realizó con cloroformo. La capa de aceite se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, por medio de lo cual se obtuvo un sólido de color blanco objetivo (5,07 g, rendimiento: 65,6%).

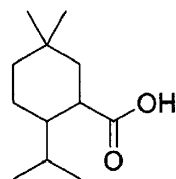
20 Punto de fusión: 91 a 94°C

HRMS: masa: 198,1620, valor de medición real: 198,1619

RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 3H), 0,91 (d, 3H, J = 14,0 Hz), 0,93 (s, 3H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 4H), 1,61 (dt, 2H, J = 13,0, 3,0 Hz), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,42-2,50 (n, 1H), 8,0-13,0 (ancho, 1H)

25 **[Ejemplo de Síntesis 8] Síntesis de ácido 5-metilmentil carboxílico (ácido 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxílico) (Compuesto ilustrativo rac-11a)**

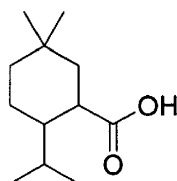
[Quim. 47]



La 5-metilmentilamida (15a-60) obtenida en el Ejemplo 1 se calentó a reflujo y se agitó empleando una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% en masa y etilenglicol, y se hidrolizó de la misma manera, por medio de lo cual se obtuvo el mismo compuesto (rendimiento: 32%).

30 **[Ejemplo de Síntesis 9] Síntesis de ácido 5-metilmentil carboxílico (ácido 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxílico) (Compuesto ilustrativo rac-11a)**

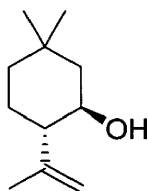
[Quim. 48]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió magnesio (2,68 mg, 1,30 eq.) a un matraz de cuatro bocas de 200 mL equipado con un condensador y un embudo de goteo, y se añadieron cloruro de 5-metilmtilo (16,0 g, 84,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 y THF (80 mL) al embudo de goteo. La temperatura interna del matraz se calentó a 45°C, y la solución en el embudo se añadió gota a gota durante 2 horas mientras se agitaba. Posteriormente, el sistema se calentó y se agitó durante 9 horas en total mientras se inyectaba dióxido de carbono gaseoso. Como post-tratamiento, después de que se recogió el disolvente, se enfrió el interior del sistema y se añadieron tolueno y agua corriente al mismo. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa, seguido de extracción con cloroformo, y la capa de aceite se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco objetivo (5,76 g, rendimiento: 34%).

**[Ejemplo de Síntesis 10] Síntesis de (-)-trans-5-metilisopulegol ópticamente activo ((1R,2S)-trans-5,5-dimetil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexanol) (Compuesto Ilustrativo(1R, 2S)-trans-4)**

[Quim. 49]



Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un matraz de 200 mL equipado con un condensador se le añadieron (R)-1,1'-bi-2-naftol ((R)-BINOL) (1,22 mg, 1,6 eq. frente a Al) y tolueno (27 mL), seguido de la adición lenta de una solución de trietilaluminio-tolueno (2,7 mL, 5% en moles) a la misma mientras se agitaba. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el interior del sistema se enfrió de 0 a 5°C, y se añadió gota a gota lentamente 3-metilcitronelal (9,00 g, 53,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 1. Después de 3 horas, la CG confirmó la finalización de la reacción y, como post-tratamiento, se realizó un enfriamiento rápido con tolueno/ácido clorhídrico, y a continuación, la capa de aceite se lavó una vez con cada uno de agua corriente y una solución salina saturada. El secado se realizó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de un cromatograma en columna de gel de sílice y concentración a presión reducida, por medio de lo cual se obtuvo el objetivo ópticamente activo (-)-trans-5-metilisopulegol en forma de un aceite incoloro (7,42 g, rendimiento: 83%, 80% ee.).

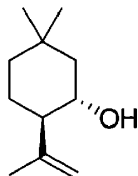
$[\alpha]_{25}^D = -6,6$  (c = 0,6, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS: masa: 168,1519, valor de medición real: 168,1514

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,14 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 1,22 (td, 1H, J = 13,0, 4,6 Hz), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,74 (dd, 3H, J = 1,5, 0,9 Hz), 1,75-1,87 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 4,85-4,86 (m, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H)

**[Ejemplo de Síntesis 11] Síntesis de trans-5-metilisopulegol ópticamente activo ((1S, 2R)-trans-5,5-dimetil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexanol) ((1S, 2R)-trans-4)**

[Quim. 50]



Empleando el método del Ejemplo de Síntesis 5, se obtuvo (+)-trans-5-metilisopulegol en forma de un aceite incoloro (3,90 g, rendimiento: 78%, 78% ee.) A partir de 3-metilcitronelal (5,00 g, 29,7 mmoles) utilizando (S)-BINOL como ligando.

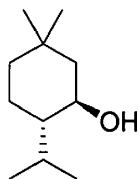
$[\alpha]_{25}^D = +5,8$  (c = 0,3, CHCl<sub>3</sub>).

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,14 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 1,22 (td, 1H, J = 13,2, 4,7 Hz), 1,25-1,42 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 1,74 (ancho, 3H), 1,76-1,88 (m, 2H), 3,64 (td, 1H, J = 10,7, 4,4 Hz), 4,85-4,87 (m, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H)

**[Ejemplo de Síntesis 12] Síntesis de (-)-trans-5-metil mentol ópticamente activo ((1R, 2S)-trans-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol) (Compuesto ilustrativo (1R, 2S)-trans-5)**

[Quim. 51]

[Chem. 51]



- 5 A un autoclave de 100 mL se le añadieron (-)-trans-5-metilisopulegol ((1R,2S)-trans-4) (9,00 g, 54,0 mmoles) obtenidos en el Ejemplo de Síntesis 10, y paladio sobre carbono (NE Chemcat. Húmedo, STD 5%, 90 mg, 1% en masa) y metanol (9 mL). La presión de hidrógeno se cargó a 1 MPa, y se realizó una reacción a 50°C durante 26 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante CG, y el catalizador se filtró a través de celite, seguido de concentración y recristalización empleando metanol/heptano, por medio de lo cual se obtuvo (-)-trans-5-metil mentol en forma de un sólido de color blanco (7,80 g, rendimiento: 86%, 80% ee.).

Punto de fusión: 79 a 82°C

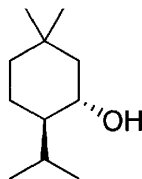
 $[\alpha]_{20}^D = -36,7$  (c = 0,1, CHCl<sub>3</sub>)

- 10 HRMS: masa: 170,1671, valor de medición real: 170,1671

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 3H), 0,93-0,95 (m, 6H), 1,04-1,21 (m, 5H), 1,37 (dt, 1H, J = 9,6, 2,6 Hz), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 3,57 (sep, 1H, J = 4,7 Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 13] Síntesis de (+)-trans-5-metil mentol ópticamente activo ((1S, 2R)-trans-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol) (Compuesto ilustrativo (1S, 2R)-trans-5)**

[Quim. 52]



- 15 Empleando el método del Ejemplo de Síntesis 12, se obtuvo (+)-5-metil mentol en forma de un sólido de color blanco (0,91 g, rendimiento: 90%, 78% ee.) a partir de (+)-trans-5-metilisopulegol ((1S, 2R)-trans-4) (1,00 g, 5,94 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 11.

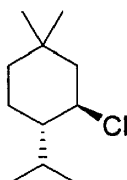
Punto de fusión: 78 a 81°C

- 20  $[\alpha]_{20}^D = +37,0$  (c = 0,1, CHCl<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 3H), 0,93-0,96 (m, 6H), 1,04-1,20 (m, 5H), 1,37 (dt, 1H, J = 9,6, 2,5 Hz), 1,46-1,51 (m, 1H), 1,70 (dq, 1H, J = 12,3, 2,5 Hz), 2,12-2,23 (m, 1H), 3,58 (sep, 1H, J = 4,7 Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 14] Síntesis de cloruro de (+)-(1R, 2S)-5-metilmentil ((+)-(1R, 2S)-3-cloro-4-isopropil-1,1-dimetilciclohexano)**

[Quim. 53]



- 25 A un matraz de 100 mL equipado con un embudo de goteo y un condensador se le añadieron (-)-5-metil mentol ((1R, 2S)-trans-5) (9,09 g, 53,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 12, tolueno (4,5 mL), cloruro de zinc (23,28 g, 3,2 eq.) y ácido clorhídrico concentrado (13,3 mL, 3,0 eq.), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. La finalización de la reacción fue confirmada mediante CG y se realizó un post-tratamiento. La capa acuosa se retiró empleando un embudo de separación, y la capa de aceite se lavó tres veces con agua corriente y se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaOH al 1% en masa y con una solución salina saturada. El secado se realizó con sulfato de magnesio anhidro y concentración mediante filtración, y el residuo resultante se aisló y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano). El cloruro de 5-metilmentilo ópticamente activo
- 30

obtenido estaba en forma de un aceite incoloro (4,89 g, rendimiento: 57,2%, 80% ee).

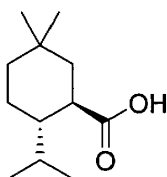
$[\alpha]_{D_{20}} = +27,5$  (c = 0,3, EtOH)

HRMS: masa: 233,1312, valor de medición real: 233,1301 ([M+Cl]<sup>-</sup>)

5 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,90 (s, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,94 (s, 3H), 0,97-1,12 (m, 1H), 1,19-1,38 (m, 2H), 1,41 (dt, 1H, J = 9.5, 1,5 Hz), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 3,95 (td, 1H, J = 12,0, 1,6 Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 15] Síntesis de ácido (-)-5-metilmentil carboxílico (ácido (-)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxílico) (Compuesto ilustrativo (1R, 2S)-11a)**

[Quim. 54]



10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió magnesio (718 mg, 1,30 eq.) a un matraz de cuatro bocas de 200 mL equipado con un condensador y un embudo de goteo, y se añadieron cloruro de (-)-5-metilmentilo (4,29 g, 22,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 14 y THF (22 mL) al embudo de goteo. La temperatura interna del matraz se calentó a 45°C, y la solución del embudo se añadió gota a gota durante 2 horas mientras se agitaba. A continuación, se calentó y se agitó durante 9 horas en total mientras se inyectaba gas de dióxido de carbono en el sistema. Como post-tratamiento, después de que se recogió el disolvente, se enfrió el interior del sistema y se añadieron tolueno y agua corriente al mismo. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa, seguido de extracción con cloroformo, y la capa de aceite se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (cloroformo/acetato de etilo), por medio de lo cual se obtuvo un sólido de color blanco objetivo (1,17 g, rendimiento: 26%, 80% ee.).

20 Punto de fusión: 73 a 76°C

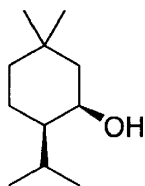
$[\alpha]_{D_{20}} = -30,0$  (c = 0,1, EtOH)

HRMS: masa: 198,1620, valor de medición real: 198,1608

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 3H), 0,91 (d, 3H, J = 13.8 Hz), 0,93 (s, 3H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 4H), 1,61 (dt, 2H, J = 13,0, 3,0 Hz), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,42-2,50 (n, 1H), 7,5-13,0 (ancho, 1H)

25 **[Ejemplo de Síntesis 16] Síntesis de (-)-cis-5-metil mentol ((-)-cis-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol) (Compuesto ilustrativo (1R, 2R)-5)**

[Quim. 55]



30 A un matraz de cuatro bocas de 200 mL se le añadieron (+)-5-metilmentona ((+)-7) (19,7 g, 117 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 4 y metanol (80 mL), seguido de enfriamiento a 10°C o menos mientras se agitaba. Se añadió lentamente borohidruro de sodio (5,32 g, 1,2 eq.), seguido de envejecimiento tal cual durante 1 hora. Se confirmó la finalización de la reacción y, como post-tratamiento, se añadió a esto lentamente ácido clorhídrico 1 N. A continuación, se realizó la extracción con tolueno y heptano, y la capa de aceite se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró mediante filtración. La purificación se realizó por destilación de Claisen (temperatura del baño: 100°C, parte superior: 58 a 67°C, 0,1 a 0,2 Pa), por medio de lo cual se obtuvo un aceite incoloro objetivo (19,7 g, rendimiento: 99%).

35

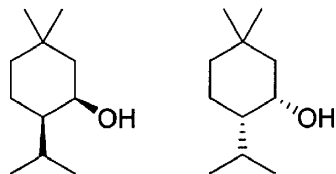
$[\alpha]_{D_{20}} = -9,6$  (c = 0,2, EtOH)

HRMS: masa: 170,1664, valor de medición real: 170,1671

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83-0,90 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, J = 6.2 Hz), 1,06-1,08 (m, 4H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H, J = 14,5, 3,3 Hz), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,64 (tt, 1H, J = 14,4, 2.9 Hz), 4,11 (qui, 1H, J = 3,2 Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 17] Síntesis de cis-5-metil mentol (cis-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanol) (Compuesto ilustrativo rac-cis-5)**

[Quim. 56]



5 Al usar el método del Ejemplo de Síntesis 16, se obtuvo cis-5-metil mentol en forma de un aceite incoloro (28,5 g, rendimiento: 94%) a partir de 5-metilmentonona (rac-7) (30,0 g, 17,8 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 5)

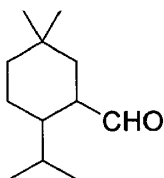
HRMS: masa: 170,1656, valor de medición real: 170,1671

RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,83-0,90 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, J = 6,2 Hz), 1,06-1,08 (m, 4H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H, J = 14,5, 3,3 Hz), 1,40-1,66 (m, 5H), 4,11 (ancho, 1H)

**[Ejemplo de Síntesis 18] Síntesis de 5-metilmentil carbaldehído (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carbaldehído) (Compuesto ilustrativo rac-13a)**

10

[Quim. 57]



15 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un matraz de 10 litros y cuatro bocas equipado con un condensador se le añadieron cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1344 g, 3,92 moles, 1,1 eq.), tolueno (3000 mL) y (+)-5-metilmentonona ((+)-7) (600 g, 3,57 moles, 1,1 eq.) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 4. La temperatura del sistema se aumentó a 20°C, y se añadió a esto lentamente t-butoxido de potasio (440 g, 3,92 moles, 1,1 eq.) a lo largo de 1,5 horas mientras se mantenía la temperatura del sistema a 30°C o menos. Después de 1 hora, la CG confirmó la eliminación de (+)-5-metilmentonona y la producción de metil enol éter (20), y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico al 35% (743 g, 7,13 moles, 2,0 eq.). La temperatura se aumentó a 70°C durante 1,5 horas, y el envejecimiento se realizó durante 1 hora a una temperatura interna del sistema de 70°C, y la CG confirmó el consumo completo de metil enol éter. Como post-tratamiento, se añadió a esto agua del grifo para lavar la capa de aceite, seguido de un lavado adicional una vez con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%.  
 20 Posteriormente, se añadieron a esto agua del grifo y heptano, y el envejecimiento se realizó durante 1 hora a una temperatura interna del sistema de 5°C o inferior. La solución resultante se filtró por succión, y el producto filtrado se transfirió a un embudo de separación, y la capa acuosa se retiró. Después de que la capa de aceite se concentró a presión reducida, se realizó la destilación de Claisen (temperatura del baño: 120 a 135°C, parte superior: 58 a 94°C, 2,2 a 4,7 mmHg), por medio de lo cual se obtuvo el 5-metilmentil carbaldehído objetivo (13a) (593 g, rendimiento: 93%) en forma de un aceite de color amarillento.  
 25

**Metil enol éter (20a)**

CGMS: masa: 196,18, valor de medición real: 196,2

30 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,76-0,82 (m, 3H), 0,85-0,93 (m, 9H), 1,09-1,21 (m, 1H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,47-1,70 (m, 3H), 1,71 -1,87 (m, 1H), 2,14-2,33 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 3H), 5,71-5,82 (m, 1H)

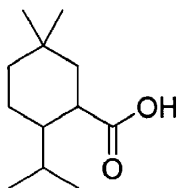
**5-Metilmentil carbaldehído (13a)**

CGMS: masa: 182,17, valor de medición real: 182,2

35 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,81 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,87-0,96 (m, 9H), 1,16-1,29 (m, 3H), 1,31-1,37 (m, 1H), 1,41-1,56 (m, 3H), 1,62-1,72 (m, 1H), 2,26-2,42 (m, 1H), 9,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz)

**[Ejemplo de Síntesis 19] Síntesis de ácido 5-metilmentil carboxílico (ácido 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano carboxílico) (Compuesto ilustrativo rac-11a)**

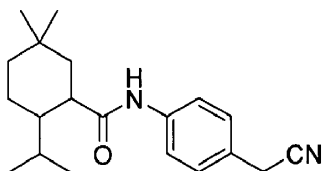
[Quim. 58]



A un matraz de cuatro bocas de 5 L equipado con un condensador y un embudo de goteo, se le añadió ácido nítrico al 67% (223 g, 2,37 moles, 1,5 eq.), y la temperatura del sistema se incrementó hasta alcanzar 46°C mientras se agitaba. El 5-metilmentil carbaldehído (13a) (28,8 g, 0,158 moles, 0,1 eq.) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 18 se preparó en el embudo de goteo y a continuación se añadió gota a gota durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura del sistema de 46 a 54°C. Posteriormente, se preparó una solución en heptano (288 mL) de 5-metilmentil carbaldehído (rac-13a) (259 g, 1,42 moles, 0,9 eq.) Obtenida en el Ejemplo de Síntesis 18 en el embudo de goteo, y a continuación se añadió gota a gota durante 4 horas mientras se mantenía la temperatura del sistema de 46 a 54°C. Después de completar el goteo, se realizó el envejecimiento durante 2 horas a una temperatura interna de 50°C, y se realizó un post-tratamiento. Se añadieron a esto agua del grifo y tolueno para efectuar el lavado, seguido de transferencia a un embudo de separación, y se eliminó la capa acuosa. A la capa de aceite se le añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (18,9 g, 0,150 moles, 0,095 eq.), seguido de agitación de 40°C a 50°C durante 20 minutos, y a esto se le añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico al 30% (26,6 g, 0,079 moles, 0,05 eq.) para efectuar el lavado, seguido de transferencia a un embudo de separación, y se eliminó la capa acuosa. A la capa de aceite se añadieron agua corriente y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (278 g, 1,74 moles, 1,1 eq.), seguido de transferencia a un embudo de separación, y se eliminó la capa de aceite. Además, la capa acuosa se lavó una vez con tolueno, y se añadieron a la misma tolueno y una solución acuosa de ácido sulfúrico al 30% (350 g, 0,181 moles, 0,66 eq.) para efectuar el lavado, seguido de transferencia a un embudo de separación, y se retiró la capa acuosa. La capa de aceite se lavó adicionalmente dos veces con agua corriente, y la capa de aceite se concentró a presión reducida, seguido de secado, con lo cual se obtuvo el ácido 5-metilmentil carboxílico objetivo (rac-11a) (270 g, rendimiento: 89%) en forma de un cristal de color amarillento

**[Ejemplo 3] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-38 (N-(4-(cianometil)fenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 59]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmentil carboxílico (rac-11a) (500 mg, 2,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,27 mL, 1,50 eq.) y unas pocas gotas de dimetilfurano (DMF), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos, y se añadió lentamente cianuro de 4-aminobencilo (1,00 g, 3,00 eq.). Después de dos horas y media, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida, seguido de recristalización empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco (407 mg, rendimiento: 52%).

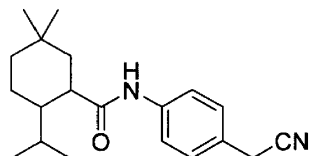
Punto de fusión: 121 a 122°C

HRMS: masa: 313,2274, valor de medición real: 313,2271 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,88-1,00 (m, 9H), 1,20-1,31 (m, 3H), 1,39-1,65 (m, 4H), 1,71-1,81 (m, 1H), 2,30 (td, 1H, J = 11,8, 3,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 (ancho, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz)

**[Ejemplo 4] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-38 (N-(4-(cianometil)fenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

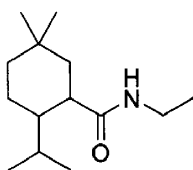
[Quim. 60]



Empleando el método de síntesis descrito en PTL 16, también se obtuvo el mismo compuesto incluso empleando la 5-metilmetilamida (14a-50) obtenida en el Ejemplo 1, yoduro de cobre, ácido fosfórico y cianuro de 4-yodobencilo (rendimiento: 43%).

#### 5 [Ejemplo 5] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-2 (N-etil-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)

[Quim. 61]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmetilcarboxílico (rac-11a) (500 mg, 2,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,27 mL, 1,50 eq.) y unas pocas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos, y se añadió lentamente una solución en THF de etilamina (6,3 mL, 2 moles/l, 5,0 eq.). Después de dos horas y media, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida, seguido de recristalización empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco (281 mg, rendimiento: 49%).

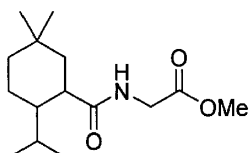
Punto de fusión: 101 a 105°C

HRMS: masa: 226,2165, valor de medición real: 226,2162 ([M+H]<sup>+</sup>)

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89-0,93 (m, 6H), 1,13 (t, 3H, J = 10,1 Hz), 1,15-1,27 (m, 3H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,71 (quid, 1H, J = 7,0, 2,5 Hz), 2,08 (td, 1H, J = 11,0, 4,8 Hz), 3,23-3,35 (m, 2H), 5,37 (ancho, 1H)

#### [Ejemplo 6] Síntesis del compuesto de ejemplo rac-14a-22 (2-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)acetato de metilo)

[Quim. 62]



25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se añadieron ácido 5-metilmetilcarboxílico (rac-11a) (500 mg, 2,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,27 mL, 1,50 eq.) y unas pocas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos, y se añadieron lentamente a la misma hidrócloruro de éster metílico de glicina (633 mg, 2,00 eq.) y trietilamina (2 mL). Después de dos horas y media, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida, seguido de recristalización empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco (422 mg, rendimiento: 62%).

Punto de fusión: 101 a 104°C

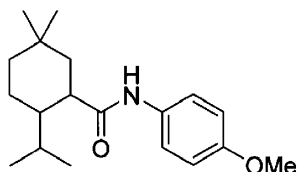


HRMS: masa: 292,1883, valor de medición real: 292,1886 ( $[M + Na]^+$ )

RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,82 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,87-0,97 (m, 9H), 1,08-1,33 (m, 2H), 1,36-2,02 (m, 6H), 2,26 (td, 1H,  $J = 11,7, 4,3$  Hz), 3,76 (s, 3H), 4,05 (d, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 6,16 (ancho, 1H)

5 **[Ejemplo 7] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-33 (2-isopropil-N-(4-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 63]



10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmentilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 2,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,22 mL, 1,50 eq.) y unas pocas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se retiró mediante destilación, y se añadió tolueno (5 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos, y se añadieron lentamente p-anisidina (497 mg, 2,00 eq.) y trietilamina (1,6 mL). Después de dos horas y media, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida, seguido de recristalización empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco (445 mg, rendimiento: 73%).

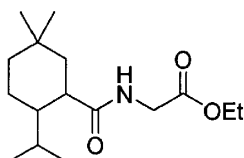
Punto de fusión: 115 a 118°C

HRMS: masa: 303,2238, valor de medición real: 303,2198

20 RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,85 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 0,91-0,95 (m, 9H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,35-1,62 (m, 5H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,24 (td, 1H,  $J = 11,5, 4,5$  Hz), 6,85 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,02 (ancho, 1H), 7,43 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz)

**[Ejemplo 8] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-23 (2-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida) acetato de etilo)**

[Quim. 64]



25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmentilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 2,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,22 mL, 1,50 eq.) y unas pocas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se eliminó por destilación, y se añadió tolueno (5 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos, y se añadieron lentamente a la misma hidrócloruro de éster etílico de glicina (563 mg, 2,00 eq.) y trietilamina (1,6 mL). Después de dos horas y media, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida, seguido de recristalización empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco (409 mg, rendimiento: 62%).

35 Punto de fusión: 104 a 107°C

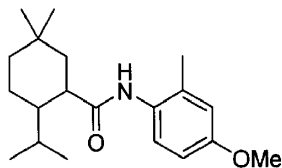
HRMS: masa: 283,2161, valor de medición real: 283,2147

RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,82 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 0,88-0,92 (m, 9H), 1,15-1,27 (m, 2H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,41-1,54 (m, 5H), 1,73 (quid, 1H,  $J = 7,0, 2,5$  Hz), 2,23 (td, 1H,  $J = 11,5, 4,0$  Hz), 4,03 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 4,22 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 5,91 (ancho, 1H)

40 **[Ejemplo 9] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-40 (2-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 65]

[Chem. 65]



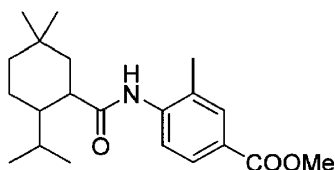
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilpentilcarboxílico (rac-11a) (600 mg, 3,03 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,33 mL, 1,50 eq.), y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló a presión reducida, y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se le añadió lentamente 2-metil-4-metoxianilina (1,25 g, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación el aislamiento y la purificación se realizaron mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 4/1), por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (770 mg, rendimiento: 80%).

HRMS: masa: 317,2355 valor de medición real: 317,2370

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92-0,98 (m, 9H), 1,20-1,31 (m, 3H), 1,43-1,64 (m, 4H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (td, 1H, J = 11,6, 1,2 Hz), 3,77 (s, 3H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,82 (ancho, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H)

**[Ejemplo 10] Síntesis del Compuesto Ilustrativo rac-14a-46 (4-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)-3-metilbenzoato de metilo)**

[Quim. 66]



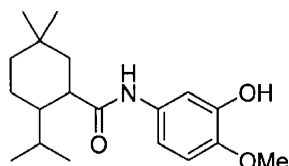
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilpentilcarboxílico (rac-11a) (600 mg, 3,03 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,33 mL, 1,50 eq.), y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló a presión reducida, y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo éster metílico de ácido 3-metil-4-aminobenzoico (1,50 g, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación el aislamiento y la purificación se realizaron mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 4/1), por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (306 mg, rendimiento: 29%).

HRMS: masa: 345,2304 valor de medición real: 345,2298

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85-0,98 (m, 12H), 1,20-1,33 (m, 3H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,82 (quid, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 2,29-2,40 (m, 4H), 7,05 (ancho, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz)

**[Ejemplo 11] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-41 (N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 67]



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-  
 metilmentilcarboxílico (rac-11a) (300 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de  
 tionilo (0,17 mL, 1,50 eq.), y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3  
 10 La solución del sistema se destiló a presión reducida, y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del  
 sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo 2-amino-5-metoxifenol (632  
 mg, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-  
 tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y  
 cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se  
 lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La  
 solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación el aislamiento y la purificación se realizaron  
 mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 5/1), por medio de lo cual se obtuvo un sólido  
 amorfo (446 mg, rendimiento: 92%). Este sólido se recristalizó empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual  
 se obtuvo un cristal de color blanco.

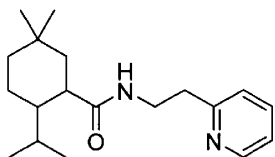
Punto de fusión: 93 a 98°C

15 HRMS: masa: 320,2220 valor de medición real: 320,2227 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,90-1,00 (m, 9H), 1,19-1,30 (m, 3H), 1,41-1,60 (m, 4H), 1,79-  
 1,84 (m, 1H), 2,23 (quid, 1H, J = 14,0, 3,1 Hz), 3,87 (s, 3H), 6,79 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,93 (ancho, 1H), 7,04-7,11 (m,  
 2H)

20 **[Ejemplo 12] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-16 (2-isopropil-5,5-dimetil-N-(2-(piridin-2-il)  
 etil)ciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 68]



25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-  
 metilmentilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 2,02 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de  
 tionilo (0,35 mL, 1,50 eq.), y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3  
 horas. La solución del sistema se destiló a presión reducida, y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del  
 sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo 2-(2-aminoetil)-piridina (739  
 mg, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-  
 30 tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y  
 cloroformo a la misma para efectuar el lavado. El lavado se realizó adicionalmente dos veces con una solución  
 salina saturada, seguido de secado con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión  
 reducida, y a continuación el aislamiento y la purificación se realizaron mediante cromatografía en columna  
 (heptano/acetato de etilo = 5/1 a 0/1), por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (342 mg, rendimiento: 52%).  
 Este sólido se recristalizó empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco.

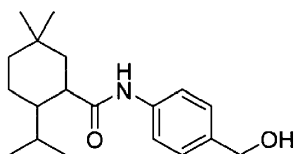
Punto de fusión: 104 a 107°C

35 HRMS: masa: 303,2431, valor de medición real: 303,2421 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,68 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,83 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,85 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,05-1,27  
 (m, 3H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,55-1,62 (m, 1H), 2,0-2,10 (m, 1H), 2,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58-3,74 (m, 2H), 6,30  
 (ancho, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,61 (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,52-8,55 (m, 2H)

40 **[Ejemplo 13] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-47 (N-(4-(hidroximetil)fenil)-2-isopropil-5,5-  
 dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 69]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de cuatro bocas de 100 mL se le añadieron ácido 5-  
 metilmentilcarboxílico (rac-11a) (300 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de  
 tionilo (0,17 mL, 1,50 eq.), y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3

horas. La solución del sistema se destiló a presión reducida, y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo alcohol 2-aminobencílico (559 mg, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación mientras se filtraba, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida y se recristalizó empleando cloroformo/acetato de etilo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color amarillo (330 mg, rendimiento: 72%).

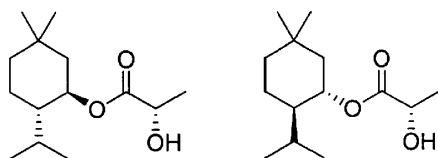
Punto de fusión: 165-172°C

10 HRMS: masa: 326,2091, valor de medición real: 326,2083 ([M + Na]<sup>+</sup>)

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 0,83 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,85 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (d, 6H, J = 7,3 Hz), 1,10-1,22 (m, 2H), 1,32 -1,51 (h, 5H), 1,62 (quid, 1H, J = 6,8, 2,4 Hz), 2,43-2,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,06 (ancho, 1H), 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,52-7,60 (m, 2H), 9,82 (s, 1H)

15 **[Ejemplo 14] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-17a-2 (2-hidroxiopropanoato de (S)-(trans-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexilo))**

[Quim. 70]



La síntesis se realizó de acuerdo con el método de síntesis de PTL 25. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz Schlenk de 50 mL equipado con un condensador Dean-Stark se le añadieron trans-5-metil mentol racémico (rac-trans-5) (1,50 g, 8,81 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 3, ácido (S)-láctico (1,35 g, 15,0 mmoles, 1,7 eq.) y heptano (25 mL), y se inició la agitación. Se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado al interior del sistema, y la temperatura del sistema se aumentó a 100°C, y se llevaron a cabo el reflujo y la agitación mientras se eliminaba el agua del interior del sistema. Después de 4 horas, el progreso de la reacción se confirmó mediante CG-MS, y se realizó un post-tratamiento. El interior del sistema se enfrió a temperatura ambiente, y el lavado se realizó una vez con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1% en masa, y una vez con una solución salina saturada. La capa de aceite se secó con sulfato de magnesio anhidro, a continuación se filtró y se concentró, y a continuación se realizó el aislamiento y la purificación mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo = 7/1), por medio de lo cual se obtuvo un aceite incoloro objetivo (766 mg, rendimiento: 36%).

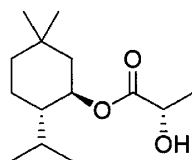
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5,13 (c = 0,5, EtOH)

HRMS: masa: 265,1774 valor de medición real: 265,1768 ([M + Na]<sup>+</sup>)

30 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (dd, 3H, J = 7,0, 3,7 Hz), 0,90 (dd, 3H, J = 7,0, 3,7 Hz), 0,93-0,97 (m, 6H), 1,14-1,30 (m, 3H), 1,35-1,43 (m, 4H), 1,58 (ancho, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,84 (d, 1H, 5,4 Hz), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H)

**[Ejemplo 15] Síntesis del Compuesto ilustrativo (1R, 2S)-17a-2 (2-hidroxiopropanoato de (S)-((1R,2S)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexilo))**

[Quim. 71]



35 Empleando el método del Ejemplo 14, se obtuvo una forma (-) en forma de un aceite incoloro (367 mg, rendimiento: 34%) a partir de (-)-trans-5-metil mentol (750 mg, 4,40 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 12

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -62,3 (c = 0,2, EtOH)

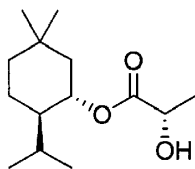
HRMS: masa: 243,1970 valor de medición real: 243,1960 (FI)

40 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,93-0,97 (m, 6H), 1,14-1,30 (m, 3H), 1,35-1,43 (m, 4H), 1,58 (ancho, 2H), 1,71 (dq, 1H, J = 12,2, 2,4 Hz), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,89 (ancho, 1H), 4,18-

4,25 (ancho, 1H), 4,95 (td, 1H, J = 11,0, 4,6 Hz)

**[Ejemplo 16] Síntesis del Compuesto ilustrativo (1S, 2R)-17a-2 (2-hidroxiopropanoato de (S)-((1S, 2R)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexilo))**

[Quim. 72]



- 5 Empleando el método del Ejemplo 14, se obtuvo una forma (+) en forma de un aceite incoloro (367 mg, rendimiento: 34%) a partir de (+)-trans-5-metil mentol (750 mg, 4,40 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 13

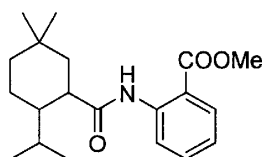
$[\alpha]_{20}^D = +41,1$  (c = 0,4, EtOH)

HRMS: masa: 265,1774 valor de medición real: 265,1777 (ESI, [M + Na]<sup>+</sup>)

- 10 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,93-0,97 (m, 6H), 1,14-1,30 (m, 3H), 1,35-1,43 (m, 4H), 1,58 (ancho, 2H), 1,75 (dq, 1H, J = 12,2, 2,4 Hz), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,84 (d, 1H, 5,4 Hz), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,93 (td, 1H, J = 11,0, 4,6 Hz)

**[Ejemplo 17] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-14a-43 (2-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)benzoato de metilo)**

[Quim. 73]



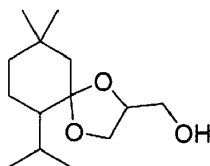
- 15 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un reactor de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmetilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 2,02 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,22 mL, 1,50 eq.), y unas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente 2-aminobenzoato de metilo (610 mg, 2,0 eq.). Después de dos horas y media, la CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación mientras se filtraba, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación se realizaron el aislamiento y la purificación mediante cromatografía en columna, por medio de lo cual se obtuvo un aceite amorfo objetivo (510 mg, rendimiento: 76%).
- 20
- 25

HRMS: masa: 332,2220 valor de medición real: 332,2240 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 0,95 (s, 6H), 1,21-1,32 (m, 3H), 1,44-1,67 (m, 4H), 1,78 (quid, 1H, J = 7,0, 2,7 Hz), 2,38-2,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,04-7,05 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,77 (dd, 1H, J = 8,5, 1,0Hz), 11,1 (ancho, 1H)

- 30 **[Ejemplo 18] Síntesis del Compuesto ilustrativo rac-19a-1 (6-isopropil-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol)**

[Quim. 74]



- 35 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un matraz de reacción equipado con un condensador Dean-Stark se le añadieron 5-metilmentona (rac-7) (3,00 g, 17,8 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 5, glicerol (9,85 g, 7,80 mL, 6,0 eq.), tolueno (20 mL), y unas gotas de ácido sulfúrico concentrado, seguido de reflujo y

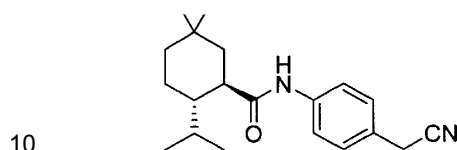
agitación. En el condensador, se observó agua depositada en el sistema. Después de 15 horas, el interior del sistema se enfrió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo), por medio de lo cual se obtuvo un aceite de color anaranjado objetivo (1,96 g, rendimiento: 45%).

5 HRMS: masa: 242,1892, valor de medición real: 242,1881

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86-1,01 (m, 12H), 1,18-1,88 (m, 8H), 2,01-2,19 (m, 1H), 3,62-3,81 (m, 3H), 3,96-4,30 (m, 2H) (mezcla de diastereómeros)

**[Ejemplo 19] Síntesis del Compuesto ilustrativo 14a-38i ((-)-trans-N-(4-(cianometil)fenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 75]



15 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un reactor de 100 mL se le añadieron ácido (-)-5-metilmentilcarboxílico (1R, 2S)-11a (450 mg, 2,27 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 15, cloruro de tionilo (0,25 mL, 1,50 eq.) y unas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente 4-aminobenzocianuro (900 mg, 3,0 eq.). Después de dos horas y media, CG-MS confirmó la finalización de la reacción y se realizó un post-tratamiento. La solución de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación se realizó el aislamiento y la purificación por cromatografía en columna, por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (545 mg, rendimiento: 77%, 80% ee).

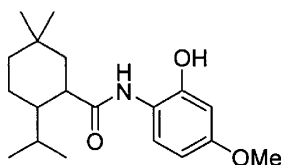
20  $[\alpha]_{20}^D = -20,6$  (c = 0,5, EtOH)

HRMS: masa: 317,2202, valor de medición real: 317,2211 (FI)

25 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,88-1,00 (m, 9H), 1,20-1,31 (m, 3H), 1,39-1,65 (m, 4H), 1,71-1,81 (m, 1H), 2,30 (td, 1H, J = 11,8, 3,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,32 (ancho, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

**[Ejemplo 20] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-42 (N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)**

[Quim. 76]



35 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un reactor de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmentilcarboxílico (rac-11a) (350 mg, 1,77 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,19 mL, 1,50 eq.), y unas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema frío se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo 2-amino-5-metoxifenol (491 mg, 2,0 eq.). La agitación se realizó a temperatura ambiente durante dos horas y media, y a continuación a una temperatura interna de 60°C durante 1 hora, y la finalización de la reacción se confirmó por CG-MS. Como post-tratamiento, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Al interior del sistema, se añadió gel de sílice adicional, seguido de agitación, y la solución se filtró y se concentró, con lo cual se obtuvo un sólido de color blanco (401 mg, 1,255 mmoles, rendimiento: 71%). Una pequeña cantidad de este compuesto se recrystalizó empleando heptano/cloroformo, por medio de lo cual se obtuvo un cristal de color blanco.

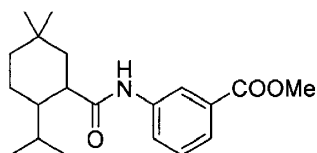
40 Punto de fusión: 153 a 155°C

HRMS: masa: 320,2220 valor de medición real: 320,2226 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92-0,98 (m, 9H), 1,19-1,31 (m, 3H), 1,45-1,65 (m, 7H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,41 (td, 1H, J = 12,0, 3,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,9, 3,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,08 (s, 1H)

5 **[Ejemplo 21] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-44 (3-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)benzoato de metilo)**

[Quim. 77]



10 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un reactor de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmetilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 4,03 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,35 mL, 1,50 eq.), y unas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente metil-m-aminobenzoato (610 mg, 2,0 eq.). La agitación se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación a una temperatura interna de 50°C durante 1 hora, y la finalización de la reacción se confirmó mediante CG-MS. Como post-tratamiento, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado.

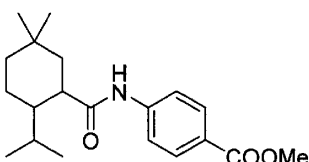
15 La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación se realizó el aislamiento y la purificación mediante cromatografía en columna, por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (529 mg, 1,60 mmoles, rendimiento: 79%).

20 HRMS: masa: 332,2220 valor de medición real: 332,2237 ([M+H]<sup>+</sup>)

RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83-0,97 (m, 12H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,39-1,67 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,30 (td, 1H, J = 11,8, 4,1 Hz), 7,30 (ancho, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,87-8,05 (h, 2H)

**[Ejemplo 22] Síntesis del compuesto ilustrativo rac-14a-45 (4-(2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida)benzoato de metilo)**

[Quim. 78]



25 Esta reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A un reactor de 100 mL se le añadieron ácido 5-metilmetilcarboxílico (rac-11a) (400 mg, 4,03 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, 8, 9 o 19, cloruro de tionilo (0,35 mL, 1,50 eq.), y unas gotas de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución del sistema se destiló y se añadió tolueno (2 mL) a la misma. El interior del sistema se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo, y se añadió lentamente al mismo p-aminobenzoato de metilo (610 mg, 2,0 eq.). La agitación se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación a una temperatura interna de 50°C durante 1 hora, y la finalización de la reacción se confirmó mediante CG-MS. Como post-tratamiento, la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se añadieron agua corriente y cloroformo a la misma para efectuar el lavado. La capa de aceite se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, y se lavó una vez más con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida, y a continuación se realizó el aislamiento y la purificación por cromatografía en columna, por medio de lo cual se obtuvo un sólido amorfo (491 mg, 1,48 mmoles, rendimiento: 73%).

30

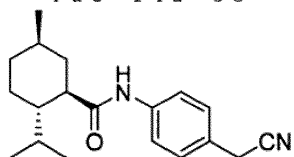
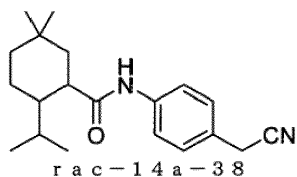
35

HRMS: masa: 332,2220 valor de medición real: 332,2232 ([M+H]<sup>+</sup>)

40 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83-0,97 (m, 12H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,30 (td, 1H, J = 11,9, 3,7 Hz), 7,30 (ancho, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,99 (dt, 1H, J = 9,1, 1,9 Hz)

**[Ejemplo 23] Evaluación sensorial del compuesto ilustrativo rac-14a-38**

[Quim. 79]



Compuesto Comparativo 1

La evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 1 (Evercool 180), que tiene una sensación de frescor fuerte entre los compuestos conocidos convencionalmente, y tiene una estructura similar. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-38 y el Compuesto Comparativo 1 se prepararon en forma de una solución acuosa de 2 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

#### [Hallazgos sensoriales]

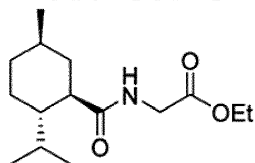
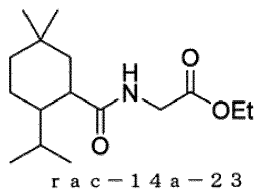
- Después de un período de 1 minuto a varios minutos, desde que se puso en la boca el Compuesto ilustrativo rac-14a-38 se manifestó una sensación de frescor. La sensación de frescor persistió durante 30 minutos o más.

- La sensación de frescor característica era más natural que la del Compuesto Comparativo 1 (Evercool 180). Si bien Evercool 180 tenía una característica similar al mentol, solamente se sintió una sensación de frescor con rac-14a-38.

- La sensación de frescor característica de rac-14a-38 fue más aguda que la del Compuesto Comparativo 1 (Evercool 180).

#### [Ejemplo 24] Evaluación sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-23

[Quim. 80]



Compuesto Comparativo 2

La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 2, que se conoce convencionalmente, y tiene una estructura similar. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-23 y el Compuesto Comparativo 2 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

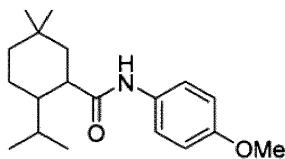
#### [Hallazgos sensoriales]

En rac-14a-23, la estimulación de sensación de frescor fue más fuerte que en el Compuesto Comparativo 2. La manifestación de la sensación de frescor fue posterior a la del Compuesto Comparativo 2, y el pico de intensidad de la sensación de frescor fue comparable al del Compuesto Comparativo 2. La sensación de frescor aguda de rac-14a-23 fue muy persistente, y se tuvo la impresión de que el nivel inferior de la sensación de frescor se elevaba durante todo el tiempo. La persistencia fue superior a la del Compuesto Comparativo 2.

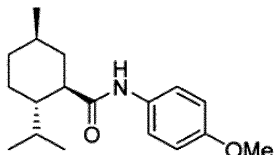
#### [Ejemplo 25] Evaluación Sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-34



[Quim. 81]



r a c - 1 4 a - 3 4



Compuesto Comparativo 3

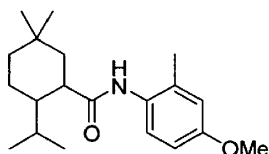
La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 3, que se conoce convencionalmente, y tiene una estructura similar. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-34 y el Compuesto Comparativo 3 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

#### [Hallazgos sensoriales]

La principal sensación umami de rac-14a-34 fue comparable a la del Compuesto Comparativo 3, y el comienzo de la manifestación de una sensación de frescor fue posterior a la del Compuesto Comparativo 3. La intensidad de la sensación de frescor aumentó con el tiempo. Puesto que el umami persistió, la secreción de saliva continuó, lo cual era una característica interesante (se sentía que la saliva se secretaba desde el fondo de la garganta).

#### [Ejemplo 26] Evaluación Sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-40

[Quim. 82]



r a c - 1 4 a - 4 0

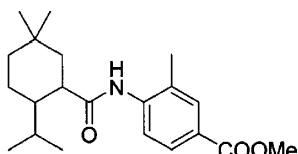
La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 3, que se conoce convencionalmente, y tiene una estructura similar. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-40 y el Compuesto Comparativo 3 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

#### [Hallazgos sensoriales]

Los principales sabores umami y salado de rac-14a-40 fueron más fuertes y más agudos que los del Compuesto Comparativo 3. Se manifestaron umami y una sensación de entumecimiento simultáneamente, y por lo tanto, se tenía la impresión de que podría tener un efecto de salivación.

#### [Ejemplo 27] Evaluación Sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-46

[Quim. 83]



r a c - 1 4 a - 4 6

La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 3 que se conoce convencionalmente. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-46 y el Compuesto Comparativo 3 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

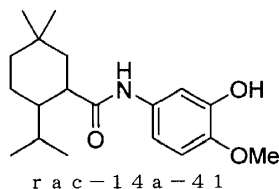
#### [Hallazgos sensoriales]

El rac-14a-46 tenía un toque claro y ligero característico de un éster, pero el inicio fue tardío y la intensidad de la

sensación de frescor persistió.

**[Ejemplo 28] Evaluación Sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-41**

[Quim. 84]



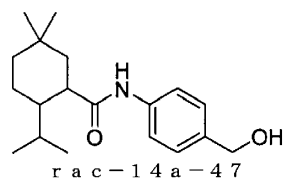
- 5 La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 3 que se conoce convencionalmente. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-41 y el Compuesto Comparativo 3 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

**[Hallazgos sensoriales]**

- 10 Se observó que rac-14a-41 tenía un inicio de sensación de frescor un poco antes que el Compuesto Comparativo 3. El amargor de tipo químico se sintió como un primer sabor, pero desapareció después de un tiempo y, por lo tanto, no supuso un nivel problemático. La intensidad de la sensación de frescor fue de aproximadamente 1,2 a 1,3 veces mayor que la del Compuesto Comparativo 3, que fue de gran intensidad. La sensación de frescor estuvo acompañada por una sensación clara de una sensación de fuego, y se observó una sensación de frescor favorable. La sensación de frescor permaneció considerablemente en la parte posterior de la garganta, lo que demostró que también tenía persistencia.

15 **[Ejemplo 29] Evaluación Sensorial del Compuesto Ilustrativo rac-14a-47**

[Quim. 85]



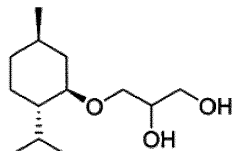
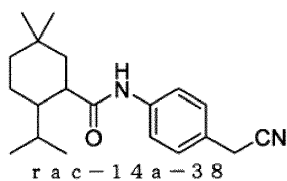
La Evaluación Sensorial se realizó mediante la comparación con el Compuesto Comparativo 3 que se conoce convencionalmente. Cada uno de los Compuestos Ilustrativos rac-14a-47 y el Compuesto Comparativo 3 se prepararon en forma de una solución acuosa de 30 ppm, y se llevó a cabo la evaluación.

20 **[Hallazgos sensoriales]**

- 25 rac-14a-47 se caracterizó por un inicio temprano de una sensación de frescor. Acompañado de umami de la misma manera que el Compuesto Comparativo 3, sin embargo, se sintió un umami más fuerte que el del Compuesto Comparativo 3. La intensidad de la sensación de frescor fue de aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor que la del Compuesto Comparativo 3, que fue muy fuerte, y la sensación de frescor estuvo acompañada por una sensación de fuego (sensación de ardor). La sensación de frescor permaneció considerablemente en la parte posterior de la garganta, lo que demostró que también tenía persistencia.

**[Ejemplo 30] Evaluación cuando se Perfuma Champú**

[Quim. 86]



Compuesto Comparativo 4

Se prepararon champús (A) a (C) perfumados con 1-mentol, y el Compuesto Comparativo 4 conocido convencionalmente o el Compuesto ilustrativo rac-14a-38, y se realizó una evaluación sensorial. Las composiciones de los champús (A) a (C) se muestran a continuación.

(A) base de champú corporal 900 g + 1-mentol 30 g + dipropilenglicol (DPG) 70 g

5 (B) base de champú corporal 900 g + 1-mentol 30 g + Compuesto Comparativo 4 al 10% en DPG 70 g

(C) base de champú corporal 900 g + 1-mentol 30 g + Compuesto Ilustrativo rac-14a-38 al 1% en DPG 70 g

La formulación de la base del champú corporal es la siguiente.

**[Tabla 1]**

Tabla 1

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Ald C-12 láurico	0,1
Ambretolida	10
Ambroxán	7,0
Benzacetato	3,5
Aceite de bergamota	30
Cantoxal	13
Citronelol	5,5
Base de cassis	10
$\alpha$ -damascona	1,0
$\gamma$ -Decalactona	3,0
Dimetilbenz carbinol	13
Dipropilen glicol	63,9
Etil linalool	35
Floralozona	0,6
Florol	5,0
Aceite de pomelo	40
Galactorida, solución al 50% en DPG	55
Hediona	240
Heliobouquet	17
acetato de 3-cis-hexenilo	1,5
Salicilato de 3-cis-hexenilo	13
3-cis-hexen-1-ol	2,5
Aceite de limón californiano	110
Lilial	70
Manzanato	0,2
$\gamma$ -Metilionona	4,0
Metil pamplemousse	5,0
Orbitona/Iso-E-super	100
Fenoxanol	15
Acetato de salicilo	1,0
Vetol plus	0,2

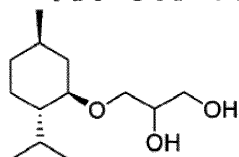
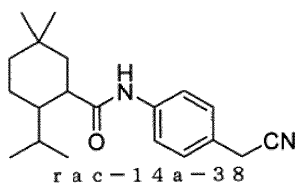
(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Verdox	25
Total	900

**[Comentarios de evaluación]**

- 5 Las formulaciones del champú (B) y el champú (C) tienen un mayor efecto de sensación de frescor que el del champú (A), y el champú (C) tiene un efecto de sensación de frescor equivalente o superior al del champú (B) aunque la cantidad de combinación del agente refrescante es 1/10 que en el champú (B).

**[Ejemplo 31] Evaluación cuando se perfuman Bebidas con Sabor a Cerveza**

[Quim. 87]



Compuesto Comparativo 4

- 10 Se prepararon las bebidas con sabor a cerveza (D) a (F) perfumadas con 1-mentol, y el Compuesto Ilustrativo rac-14a-38 o el Compuesto Comparativo 4 convencionalmente conocido, y se llevó a cabo una evaluación sensorial. Las composiciones de las bebidas con sabor a cerveza (D) a (F) se muestran a continuación.

(D) bebida con sabor a cerveza sin alcohol 1000 g + 1-mentol 1 mg (1 ppm)

(E) bebida con sabor a cerveza sin alcohol 1000 g + 1-mentol 1 mg (1 ppm) + Compuesto Comparativo 4 1 mg (1 ppm) añadido

- 15 (F) bebida con sabor a cerveza sin alcohol 1000 g + 1-mentol 1 mg (1 ppm) + Compuesto Ilustrativo rac-14a-38 0,1 mg (0,1 ppm) añadido

La formulación de un sabor a cerveza es la siguiente.

**[Tabla 2]**

Tabla 2

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Acetato de etilo	50
Alcohol isoamílico	50
2-feniletíl alcohol	20
Ácido octanoico	8,0
Ácido hexanoico	3,0
Ácido decanoico	0,5
Acetato de isoamilo	2,0
Acetato de 2-feniletilo	2,0
Metionol	1,0
Octanoato de etilo	0,5
Hexanoato de etilo	0,1

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Decanoato de etilo	0,05
4-vinilguaiacol	0,2
$\gamma$ -nonalactona	0,02
Linalool	0,01
Sotolona	0,002
Damascenona	0,001
Propilenglicol (PG)	862,617
Total	1.000

La formulación de la bebida con sabor a cerveza que utiliza el sabor de cerveza que tiene la formulación anterior es la siguiente.

**[Tabla 3]**

Tabla 3

(Componente)	(Cantidad de mezcla, g)
Jarabe de almidón de maltosa reducido	23
Extracto de malta	5,0
Dextrina resistente a la digestión	3,0
Ácido cítrico anhidro	0,6
Citrato de sodio	0,3
Color caramelo	0,2
Vitamina C	0,05
Ácido iso-alfa	0,1
Sabor a cerveza	1,0
Agua carbonatada	966,75
Total	1.000

5

**[Comentarios de evaluación]**

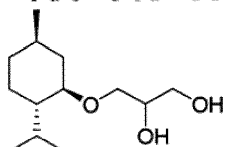
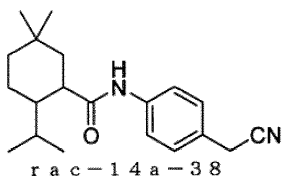
La bebida con sabor a cerveza (E) y la bebida con sabor a cerveza (F) tienen un mayor efecto de sensación de frescor que el de la bebida con sabor a cerveza (D), y la bebida con sabor a cerveza (F) tiene un efecto de sensación de frescor equivalente o mayor que la de la bebida con sabor a cerveza (E) aunque la cantidad de combinación del agente refrescante es 1/10 que en la bebida con sabor a cerveza (E). Adicionalmente, la bebida con sabor a cerveza (F) proporcionó una mejor calidad y una sensación de frescor más agradable que la de la bebida con sabor a cerveza (E).

10

**[Ejemplo 32] Evaluación cuando se Perfuma Pasta de dientes**

[Quim. 88]

[Chem. 88]



Compuesto Comparativo 4

Se prepararon las pastas de dientes (G) a (I) perfumadas con 1-mentol, y el Compuesto Ilustrativo rac-14a-38 o el Compuesto Comparativo 4 conocido convencionalmente, y se llevó a cabo una evaluación sensorial. Las composiciones de las pastas de dientes (G) a (I) se muestran a continuación.

5 (G) base para pasta de dientes 990 g + base para sabor de pasta de dientes 4 g + 1-mentol 4 g + alcohol etílico (EtOH) 2 g

(H) base para pasta de dientes 990 g + base para sabor de pasta de dientes 4 g + 1-mentol 4 g + Compuesto Comparativo 4 al 10% en EtOH 2 g

10 (I) base para pasta de dientes 990 g + base para sabor de pasta de dientes 4 g + 1-mentol 4 g + Compuesto ilustrativo rac-14a-38 al 1% en EtOH 2 g

La formulación de la base para sabor de pasta de dientes es la siguiente.

**[Tabla 4]**

Tabla 4

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Anetol	0,6
Eucaliptol	0,2
Aceite de limón	0,1
Aceite blanco menta	1,0
Aceite de menta piperita	1,5
Propilenglicol (PG)	0,6
Total	4,0

15 Adicionalmente, la formulación de la base para pasta de dientes es la siguiente.

**[Tabla 5]**

Tabla 5

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Carbonato de calcio	400,0
Ácido silícico anhidro	16,5
Solución de sorbitol (70%)	240,0
Lauril Sulfato de Sodio	13,0
Sal de sodio de carboximetilcelulosa	12,5
Carragenina	3,0
Benzonato de sodio	4,0

(Componente)	(Cantidad de combinación, g)
Sacarina sódica	1,5
Agua purificada	259,5
Propilenglicol (PG)	40,0
Total	990,0

### [Comentarios de evaluación]

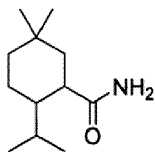
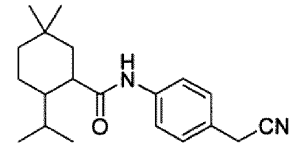
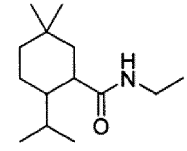
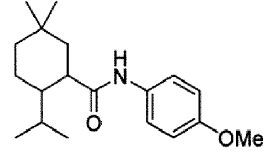
- 5 La pasta de dientes (H) y la pasta de dientes (I) tienen un efecto de sensación de frescor más alto que el de la pasta de dientes (G), y la pasta de dientes (I) tiene un efecto de sensación de frescor equivalente o superior al de la pasta de dientes (H) aunque la cantidad de combinación del agente refrescante es 1/10 que en la pasta de dientes (H). Además, el efecto de sensación de frescor de la pasta de dientes (I) se sintió durante 30 minutos o más. Adicionalmente, al mismo tiempo, también se sintió que el efecto de la sensación de menta del sabor de la pasta de dientes se extendía fuertemente.

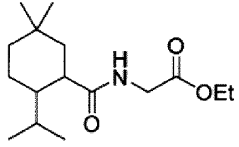
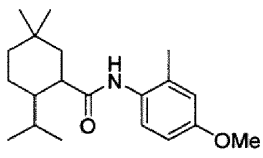
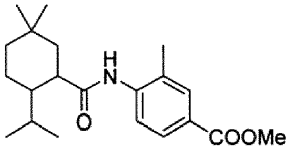
### [Ejemplo 33] Evaluación de la Intensidad de la Sensación de Frescor

- 10 La intensidad de la sensación de frescor de cada compuesto se muestra en la Tabla 6 a la Tabla 8. La medición de la intensidad de la sensación de frescor se llevó a cabo con referencia a NPL 6. La concentración CE<sub>50</sub> a la que se siente una sensación de frescor se muestra a continuación como el índice de la intensidad de la sensación de frescor.

### 15 [Tabla 6]

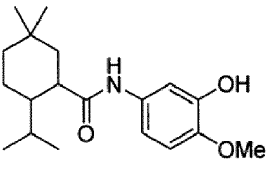
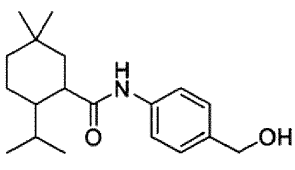
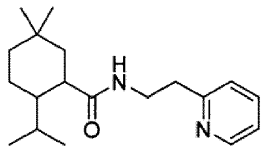
Tabla 6

Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 14a-50	15,5
 rac-14a-38	0,24
 rac-14a-2	2,27
 rac-14a-34	0,055

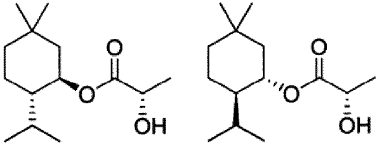
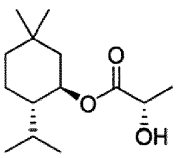
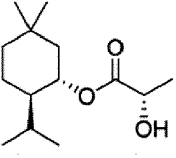
Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 rac-14a-23	0,49
 rac-14a-40	0,079
 rac-14a-46	1,50

**[Tabla 7]**

Tabla 7

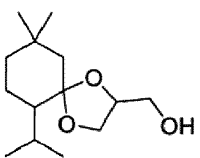
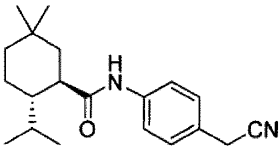
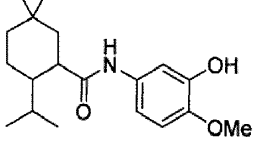
Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 rac-14a-41	0,027
 rac-14a-47	0,048
 rac-14a-16	0,13

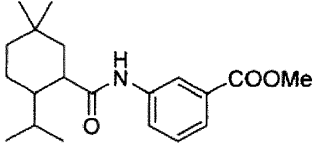
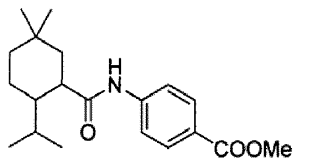


Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 rac-17a-2	64,7
 (1R, 2S)-17a-2	78,5
 (1S, 2R)-17a-2	24,5

[Tabla 8]

Tabla 8

Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 (rac-19a-1)	32,4
 14a-38i	0,14
 rac-14a-42	0,35

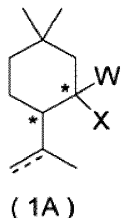
Compuestos evaluados	CE <sub>50</sub> (μM)
 rac-14a-44	5,24
 rac-14a-45	3,53

La presente invención se ha descrito en detalle y con referencia a las realizaciones específicas de la misma. La presente solicitud se basa en una Solicitud de Patente Japonesa (Núm. 2015-062301) presentada el 25 de marzo de 2015.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de metil mentol representado por la siguiente fórmula general (1A):

[Quim. 1]



5 [en la fórmula, una línea doble compuesta por una línea continua y una línea de puntos es un enlace doble o un enlace sencillo, y un símbolo \* es un átomo de carbono asimétrico,

W es un átomo de hidrógeno, o forma un anillo con X a través de un enlace sencillo o un átomo de oxígeno, X' representa -CHO, -CO-Y' u -O-Z,

Y' es un grupo representado por la siguiente fórmula (i) o fórmula (ii):

(i)  $NR^1R^2$  o

10 (ii)  $OR^{3'}$

(en la fórmula (i),  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

20 en la fórmula (ii'),  $R^{3'}$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente), y

Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (iii) o fórmula (vi):

(iii)  $R^4$  o

25 (vi)  $COR^5$

(en la fórmula (iii),  $R^4$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente, y

30 en la fórmula (vi),  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 20 que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene un número de carbonos de 2 a 15 que puede tener un sustituyente)].

35 2. El derivado de metil mentol según la Reivindicación 1, en donde el derivado de metil mentol es una forma (2S).

3. Una composición de agente refrescante, que comprende un derivado de metil mentol según la reivindicación 1 o 2.

4. La composición de agente refrescante según la Reivindicación 3, que comprende adicionalmente al menos una clase de sustancia de sensación de frescor distinta del derivado de metil mentol.

40 5. La composición de agente refrescante según la Reivindicación 4, en donde la sustancia de sensación de frescor distinta del derivado de metil mentol es al menos una sustancia de sensación de frescor seleccionada del grupo que consiste en:

una o más clases de compuestos seleccionados entre mentol, mentona, alcanfor, pulegol, isopulegol, cineol, cubenol, acetato de mentilo, acetato de pulegilo, acetato de isopulegilo, salicilato de mentilo, salicilato de pulegilo, salicilato de isopulegilo, 3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-metil-3-(1-mentoxi)propan-1,2-diol, 2-(1-mentoxi)etan-1-ol, 3-(1-mentoxi)propan-1-ol, 4-(1-mentoxi)butan-1-ol, 3-hidroxibutanoato de mentilo, glicoxilato de mentilo, p-metan-3,8-diol, 1-(2-hidroxi-4-metilciclohexil)etanona, lactato de mentilo, cetil de glicerina y mentona, 5-carboxilato de mentil-2-pirrolidona, succinato de monomentilo, sales de metales alcalinos de succinato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinos de glutarato de monomentilo, sales de metales alcalinotérreos de glutarato de monomentilo, N-[[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]carbonil]glicina, éster de glicerol de ácido p-mentano-3-carboxílico, carbonato de mentol y propilenglicol, carbonato de mentol y etilenglicol, p-mentano-2,3-diol, 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutanamida, N-etil-p-mentano-3-carboxamida, 3-(p-mentano-3-carboxamida)acetato de etilo, N-(4-metoxifenil)-p-metanocarboxamida, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-ciclopropil-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(2-piridin-2-il)-3-p-mentanocarboxamida, N-(2-hidroxi-etil)-2-isopropil-2,3-dimetilbutanamida, N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-2,2-dietilbutanamida, (2-isopropil-5-metilciclohexilo) amida de ácido ciclopropanocarboxílico, N-etil-2,2-diisopropilbutanamida, N-[4-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-p-mentanocarboxamida, 2-[(2-p-mentoxi)etoxi]etanol, 2,6-dietil-5-isopropil-2-metiltetrahidropirano y trans-4-terc-butilciclohexanol;

una o más clases de alcoholes de azúcar seleccionados entre xilitol, eritritol, dextrosa y sorbitol; y

una o más clases de productos naturales seleccionados entre aceite de menta japonesa, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena y aceite de eucalipto.

6. Una composición de estimulación sensorial, que comprende la composición de agente refrescante descrita en una cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 5.

7. La composición de estimulación sensorial según la Reivindicación 6, que comprende adicionalmente al menos una clase de sustancia de sensación de calor.

8. La composición de estimulación sensorial según la Reivindicación 7, en donde la sustancia de sensación de calor es al menos una sustancia de sensación de calor seleccionada del grupo que consiste en:

una o más clases de compuestos seleccionados entre vanilil metil éter, vanilil etil éter, vanilil propil éter, vanilil isopropil éter, vanilil butil éter, vanilil amil éter, vanilil isoamil éter, vanilil hexil éter, isovanilil metil éter, isovanilil etil éter, isovanilil propil éter, isovanilil isopropil éter, isovanilil butil éter, isovanilil amil éter, isovanilil isoamil éter, isovanilil hexil éter, etil vanilil metil éter, etil vanilil etil éter, etil vanilil propil éter, etil vanilil isopropil éter, etil vanilil butil éter, etil vanilil amil éter, etil vanilil isoamil éter, etil vanilil hexil éter, vanilina propilenglicol acetal, isovanilina propilenglicol acetal, etil vanilina propilenglicol acetal, éster de ácido acético de vanilil butil éter, éster de ácido acético de isovanilil butil éter, éster de ácido acético de etil vanilil butil éter, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)-1,3-dioxolano, 4-(1-mentoximetil)-2-(3'-etoxi-4'-hidroxifenil)-1,3-dioxolano, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homodihidrocapsaicina, homocapsaicina, biscapsantina, trishomocapsantina, nornorcapsantina, norcapsantina, capsaicinol, vanilil caprilamida (vanililamida de ácido octílico), vanilil pelargonamida (vanililamida de ácido nonílico), vanilil caproamida (vanililamida de ácido decílico), vanilil undecamida (vanililamida de ácido undecílico), N-trans-feruloiltiramina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, N-trans-feruloilpiperidina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E-pentenoilpiperidina, N-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2E,4E-pentadienoilpiperidina, piperina, isopiperina, chavicina, isochavicina, piperamina, piperettina, piperoleína B, retrofractamida A, piperida, guineensida, piperilina, piperamida C5:1 (2E), piperamida C7:1 (6E), piperamida C7:2 (2E,6E), piperamida C9:1 (8E), piperamida C9:2 (2E,8E), piperamida C9:3 (2E,4E,8E), fagaramida, sanshool-I, sanshool-II, hidroxisanshool, sanshoamida, gingerol, shogaol, zingerona, metilgingerol, paradol, espilantol, chavicina, poligodial (tadeonal), isopoligodial, dihidropoligodial y tadeon; y

una o más clases de productos naturales seleccionados entre aceite de capsicum, oleorresina de capsicum, oleorresina de jengibre, oleorresina de jambu (extracto de *Spilanthes oleracea*), extracto de sansho (*Zanthoxylum piperitum*), sanshoamida, extracto de pimienta negra, extracto de pimienta blanca y extracto de *polygonum*.

9. Una composición para conferir sabor y/o una composición para conferir fragancia, que comprenden la composición de estimulación sensorial descrita en una cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8 en una cantidad de 0,00001 a 90% en masa.

10. Un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado corporal, detergentes para ropa, agentes suavizantes de acabado para ropa, cuasi-fármacos y fármacos, y comprende la composición de estimulación sensorial descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa, o comprende la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia descrita en la Reivindicación 9 en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa.

11. El producto según la Reivindicación 10, que comprende la composición de estimulación sensorial descrita en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa.
12. El producto según la Reivindicación 10, que comprende la composición para conferir sabor y/o la composición para conferir fragancia descritas en la reivindicación 9 en una cantidad de 0,00001 a 50% en masa.
- 5 13. Un método para producir un producto, que es cualquier producto seleccionado del grupo que consiste en bebidas, alimentos, fragancias o cosméticos, productos de tocador, productos para el cuidado del aire, artículos de uso diario y artículos para el hogar, composiciones para uso oral, productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de la piel, productos para el cuidado del cuerpo, detergentes para la ropa, agentes suavizantes de acabado para la ropa, cuasifármacos y fármacos, en donde el método comprende combinar la composición de  
10 estimulación sensorial descrita en una cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8.