

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES REFRESCANTES

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se relaciona con compuestos y composiciones refrescantes que tienen una percepción refrescante singular que provee al usuario con un efecto refrescante placentero sin amargor. La invención también se relaciona con productos que contienen uno o más compuestos refrescantes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Se conoce una variedad de compuestos químicos que proveen una sensación refrescante cuando son ingeridos o puestos en contacto con el cuerpo. Quizás el más conocido de estos compuestos es el mentol, el cual se asume actúa sobre los receptores de frío en las terminales nerviosas para proveer este efecto refrescante.

[0003] Como el mentol tiene un fuerte aroma a menta y una volatilidad relativa alta, se han desarrollado y reportado nuevos compuestos como potenciales saborizantes o aromatizantes útiles en una variedad de composiciones tópicas e ingeribles. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nro. 5.009.893 propone el uso de mentol en combinación con compuestos de p-mentanocarboxamida N-sustituídos como composiciones refrescantes en productos comestibles.

[0004] La publicación de solicitud de patente internacional Nro. WO93/23005 propone composiciones refrescantes para productos comestibles o tópicos que comprenden un cetil y un refrescante secundario, el cual puede ser seleccionado del mentol, las carboxamidas y mezclas de los mismos. Adicionalmente, esta solicitud de patente menciona varias otras referencias que divulgan compuestos que tienen un sabor que se parece a del mentol que incluyen al mentilcarbinol, los ésteres de sacarido de mentol y una variedad de amidas. Además, se ha reportado que el 2,3-p-mentanodiol tiene un gusto refrescante marcado.

[0005] La solicitud de patente alemana 2 339 661 divulga composiciones aromáticas que incluyen mentol o ésteres de mentol de ácidos carboxílicos heterocíclicos. El éster preferido es el éster de mentilo del ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico.

[0006] La solicitud de patente alemana 26 08 226 divulga una composición que presenta un efecto refrescante fisiológico. Los compuestos refrescantes divulgados incluyen ésteres de mentol de ácidos hidroxicarboxílicos de ocurrencia natural que tienen 2-6 átomos de carbono, los cuales

están esterificados con un grupo alquilo C₁ - C₄. El acetato de mentilo y el lactato de mentilo son los compuestos refrescantes más preferidos de esta divulgación.

[0007] La publicación de la solicitud de patente internacional Nro. WO97/07771A1 divulga composiciones refrescantes, composiciones saborizantes y composiciones ingeribles y tópicas que contienen succinato de monomentilo, sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos de succinato de monomentilo, y mezclas de los mismos. Agentes refrescantes secundarios que pueden ser utilizados en combinación con el succinato de monomentilo y/o sus sales incluyen mentol, carboxamidas, cetales, acetato de mentilo, lactato de mentilo, 3-mentoxipropano-1,2-diol, y mezclas de los mismos.

[0008] Finalmente, la patente europea EP80148B1 describe el 3-mentoxipropano-1,2-diol, el cual es otro compuesto comercialmente disponible que tiene propiedades refrescantes.

[0009] Por ende, se conoce una variedad de compuestos que poseen propiedades refrescantes y que son útiles en una amplia variedad de productos. Sin embargo, existe aún una necesidad de proveer nuevas composiciones refrescantes que tengan un efecto refrescante y/o una percepción de gusto mejorados.

[0010] Correspondientemente, es un objeto de la presente invención el de proveer composiciones refrescantes mejoradas. Otro objeto de la presente invención es el de proveer composiciones refrescantes que tienen una sensación refrescante y una percepción de gusto singulares. Y aún otro objeto de la presente invención es el de proveer composiciones refrescantes que incluyen dos o más agentes refrescantes, los cuales pueden proveer una sensación refrescante y una percepción de gusto complementarias.

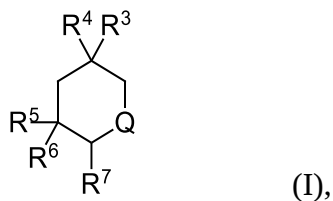
[0011] Estos y otros objetos de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos a continuación.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0012] Ciertos aspectos de la presente divulgación son descriptos en las reivindicaciones adjuntas. Existen características y ventajas adicionales de la materia objeto descrita en la presente. Serán evidentes a medida que esta memoria descriptiva avance. En este sentido, debe entenderse que las reivindicaciones sirven como un breve resumen de varios aspectos de la materia objeto descrita en la presente. Las varias características descriptas en las reivindicaciones y a continuación para varias formas de realización pueden ser utilizadas en combinación o de manera separada. Por ejemplo, los rangos especificados pueden ser inclusivos de sus respectivos puntos

finales, a menos que se los excluya explícitamente. Cualquier forma de realización particular no necesariamente provee todas las características señaladas anteriormente, ni soluciona todos los problemas o aborda todos los asuntos señalados anteriormente.

[0013] De acuerdo con formas de realización de la presente invención, se provee una composición refrescante que comprende (o consiste esencialmente en) una cantidad efectiva de un compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I):



en donde Q se selecciona de CR^1R^2 o $CH-CH(CH_2OR^8)CH_2OR^9$; en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CHO, CO_2H ; CH_2CH_2OH ; $CHR^{10}OR^{11}$, y $CHR^{10}OR^{12}$; en donde R^8 y R^9 son independientemente H, o en combinación forman un grupo molecular espiroacetal o espirocetal; en donde cada R^{10} es independientemente H o CH_3 ; en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos, cicloalquilos sustituidos o no sustituidos, alcarilos sustituidos o no sustituidos, arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos, y acilos sustituidos o no sustituidos, o en donde R^{11} y R^{12} en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal;

en donde R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente entre H, CH_3 , y CH_2CH_3 ; y

en donde R^7 se selecciona entre H, isopropilo, isopropenilo, y sec-butilo; con la condición de que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 no sean todos H; y

un ingrediente comestible, potable, o cosmético.

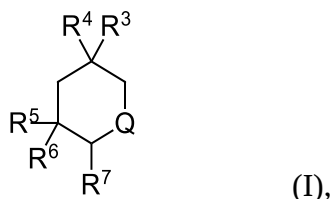
[0014] Formas de realización de la presente invención se relacionan además con una composición de producto seleccionada entre productos tópicos, ingeribles, o de tabaco, tales como productos de cuidado bucal, productos de cuidado nasal, artículos de tocador, filtros, papeles combustibles y hojas de recubrimiento para productos de tabaco para fumar, tabaco para mascar, productos de tabaco para mascar, productos de tabaco de rapé, goma de mascar y productos de goma de mascar, que comprende:

un producto base tópico, ingerible, o de tabaco, y

una cantidad efectiva de una composición refrescante que comprende (o consiste esencialmente en) el compuesto refrescante que tiene la Fórmula general (I).

[0015] Formas de realización de la presente invención también además se relacionan con el uso de los compuestos refrescantes que tienen la Fórmula general (I) como un agente refrescante o un agente perfumante.

[0016] De acuerdo con aún otra forma de realización de la presente invención, se provee un compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I):



en donde Q se selecciona de CR¹R² o CH-CH(CH₂OR⁸)CH₂OR⁹; en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en CHO, CO₂H; CH₂CH₂OH; CHR¹⁰OR¹¹; en donde R² se selecciona del grupo que consiste en HO, CH₂CH₂OH, y CHR¹⁰OR¹²; en donde R⁸ y R⁹ son independientemente H, o en combinación forman un grupo molecular espiroacetal o espirocetal; en donde R¹⁰ es H o CH₃; en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos, cicloalquilos sustituidos o no sustituidos, alcarilos sustituidos o no sustituidos, arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos, y acilos sustituidos o no sustituidos, o en donde R¹¹ y R¹² en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal; y en donde R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, CH₃, y CH₂CH₃; en donde R⁷ se selecciona entre isopropilo, isopropenilo, y sec-butilo;

con una primera condición de que R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ no sean todos H;

con una segunda condición de que cuando Q es CR¹R², y R¹ y R² son ambos CH₂OH:

entonces R⁷ no sea H; y

entonces R³, R⁵, y R⁶ no sean todos H, R⁴ no sea CH₃, y R⁷ no sea isopropilo;

con una tercera condición de que cuando Q es CR¹R², R¹ y R² son ambos CH₂OH, y R⁷ es isopropilo o isobutilo, entonces al menos dos o más de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ sean CH₃ o CH₂CH₃; y

con una cuarta condición de que cuando Q es CR¹R², y R¹ es CHR¹⁰OR¹¹, R² es CHR¹⁰OR¹², R¹⁰ es H, y R¹¹ y R¹² en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal, y R⁷ es H, entonces al menos dos o más de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ sean CH₃ o CH₂CH₃.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017] Los dibujos adjuntos, los cuales se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran formas de realización de la invención y, junto con una descripción general de

la invención provista anteriormente, y la descripción detallada provista a continuación, sirven para explicar la invención.

[0018] La FIG. 1 es un gráfico que muestra la intensidad refrescante comparativa preliminar de varias soluciones acuosas diluidas del Compuesto 1 (((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol) y del Compuesto 2 (((7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano) contra WS-3TM y WS-5TM a lo largo del tiempo.

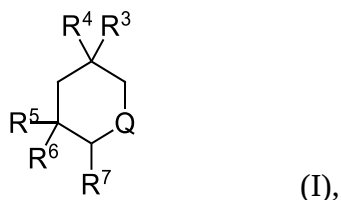
[0019] La FIG. 2 es un gráfico que muestra la evaluación comparativa del Compuesto 1 (((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol) contra mentol, WS-3TM, PHYSCOOLTM, y agua mineral a lo largo del tiempo.

[0020] La FIG. 3 es un gráfico que muestra la evaluación comparativa del Compuesto 1 (((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol) contra PHYSCOOLTM a lo largo de 10 minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0021] A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona de conocimiento ordinario en la técnica a la cual pertenece esta divulgación. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, que incluye explicaciones de términos, será determinante. Los términos singulares “un”, “una”, “al menos un/una”, y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Similarmente, se pretende que la palabra “o” incluya “y” al menos que el contexto claramente indique lo contrario. El término “que comprende” significa “que incluye”; por ende, “que comprende A o B” significa que incluye A o B, así como A y B juntos.

[0022] De acuerdo con formas de realización de la presente invención, se provee una composición refrescante que comprende (o consiste esencialmente en) una cantidad efectiva de un compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I):



en donde Q se selecciona de CR¹R² o CH-CH(CH₂OR⁸)CH₂OR⁹; en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CHO, CO₂H; CH₂CH₂OH;

$\text{CHR}^{10}\text{OR}^{11}$, y $\text{CHR}^{10}\text{OR}^{12}$; en donde R^8 y R^9 son independientemente H, o en combinación forman un grupo molecular espiroacetal o espirocetal; en donde cada R^{10} es independientemente H o CH_3 ; en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos, cicloalquilos sustituidos o no sustituidos, alcarilos sustituidos o no sustituidos, arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos, y acilos sustituidos o no sustituidos, o en donde R^{11} y R^{12} en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal;

en donde R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente entre H, CH_3 , y CH_2CH_3 ; y

en donde R^7 se selecciona entre H, isopropilo, isopropenilo, y sec-butilo; con la condición de que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 no sean todos H; y

un ingrediente comestible, potable, o cosmético.

[0023] Como se lo utiliza en la presente, “una cantidad efectiva” significa una cantidad del compuesto refrescante o la composición refrescante que imparte un efecto refrescante estadísticamente notable a la composición o el producto, determinado por una persona que tiene conocimientos ordinarios en la técnica de los sabores.

[0024] Como se lo utiliza en la presente, “compuesto refrescante” significa que el compuesto es activo hacia los receptores de hTRPM8 y provee un efecto refrescante sobre la piel y/o la mucosa. En algunos casos, el compuesto refrescante puede también poseer actividad quimiorreceptora olfativa, haciendo así a dichos compuestos útiles como moléculas para fragancia. Correspondientemente, dependiendo de las características inherentes de cada compuesto refrescante divulgado en la presente, el compuesto refrescante puede ser utilizado como un agente refrescante y/o un agente perfumante.

[0025] Como se lo utiliza en la presente, “sustituido” significa que contiene un grupo funcional seleccionado de un grupo molecular éster, ácido, o alcoxi.

[0026] Alquilo C1 a C6 significa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, y hexilo.

[0027] Cicloalquilo significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico de la fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$, tal como (pero sin limitarse a) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

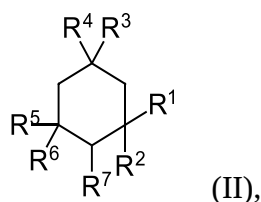
[0028] Arilo significa un anillo aromático que comprende de 5 a 10 átomos de carbono, que consiste en un anillo o varios anillos fusionados. El arilo es preferiblemente un fenilo.

[0029] Heteroarilo significa un anillo heteroaromático que comprende de 4 a 10 átomos de carbono, y de 1 a 3 heteroátomos elegidos de O, S o N. Ejemplos no limitantes incluyen piridinilo, tiofenilo, o furanilo.

[0030] Alcarilo significa el radical Alc-Ar, en donde Alc es un alquilo C1 a C6, y Ar es un anillo aromático. Un ejemplo no limitante de un alcarilo es bencilo.

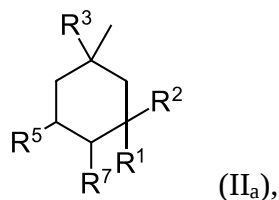
[0031] Acilo significa un grupo molecular carboxilo que comprende 1 a 4 carbonos. Ejemplos no limitantes incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, o succinilo.

[0032] En una forma de realización, Q es CR^1R^2 en la Fórmula (I), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (II):



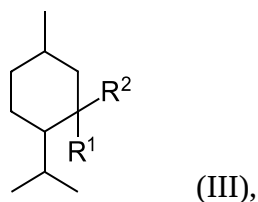
en donde R¹-R⁷ son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I).

[0033] En una forma de realización, R⁴ es metilo y R⁶ es H en la Fórmula (I), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (II_a):

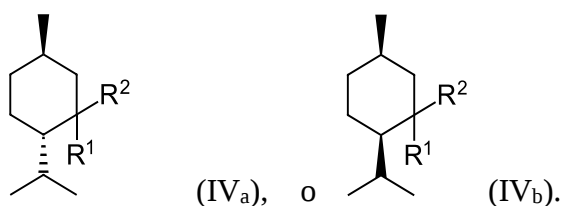


en donde R¹, R², R³, R⁵, y R⁷ son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En otra forma de realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CHO, CH₂OR¹¹, y CH₂OR¹²; R³ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H y CH₃; R⁷ se selecciona de H y isopropilo; y R¹¹ y R¹² son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I).

[0034] En una forma de realización, R³ es CH₃; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H; y R⁷ es isopropilo en la Fórmula (II), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (III):

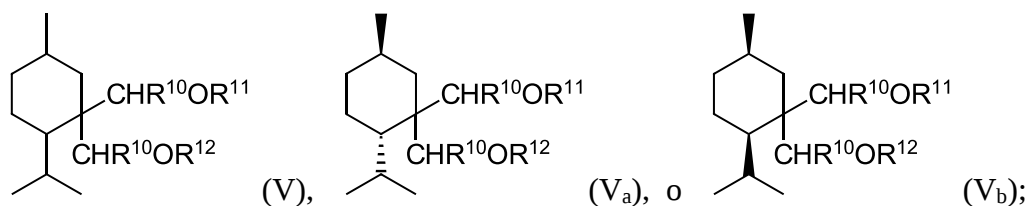


en donde R^1 y R^2 son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En otra forma de realización, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CHO, CH_2OR^{11} , y CH_2OR^{12} ; en donde R^{11} y R^{12} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante puede ser un estereoisómero que tiene una Fórmula general (IV_a) o (IV_b):

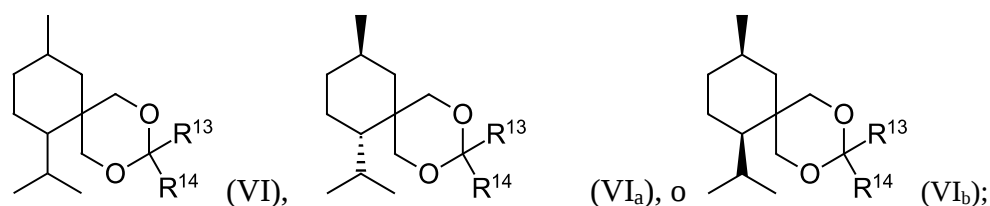


En una forma de realización, R^1 y R^2 son cada uno CHO en las Fórmulas (IV_a) y (IV_b), proveyendo así el compuesto (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldehído y el compuesto (2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldehído, respectivamente.

[0035] En otra forma de realización, R^1 es $CHR^{10}OR^{11}$, y R^2 es $CHR^{10}OR^{12}$ en las Fórmulas (III), (IV_a), o la Fórmula (IV_b), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (V), (V_a) o (V_b):

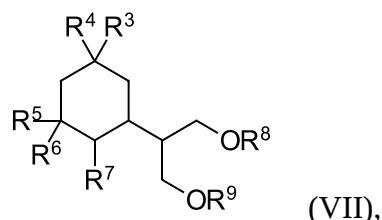


en donde R^{10} , R^{11} , y R^{12} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En otra forma de realización, R^{10} es H en la Fórmula (V), (V_a), o (V_b). En una forma de realización adicional, R^{10} es H, y R^{11} y R^{12} en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal $CR^{13}R^{14}$, proveyendo así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (VI), (VI_a), o (VI_b):



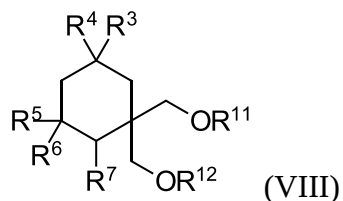
en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos; cicloalquilos sustituidos o no sustituidos; alcarilos sustituidos o no sustituidos; y arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos; o R^{13} y R^{14} en combinación forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

[0036] En otra forma de realización, Q es $\text{CH-CH}(\text{CH}_2\text{OR}^8)\text{CH}_2\text{OR}^9$ en la Fórmula (I), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (VII):

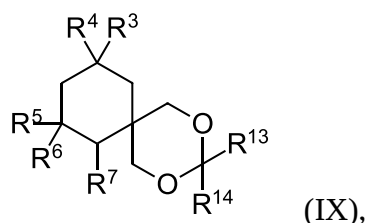


en donde R^3 a R^9 son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I).

[0037] En incluso otra forma de realización, R^1 es $\text{CHR}^{10}\text{OR}^{11}$, R^2 es $\text{CHR}^{10}\text{OR}^{12}$, y R^{10} es H en la Fórmula (II), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (VIII):

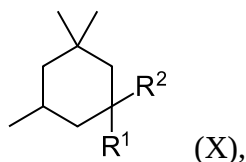


en donde R^3 a R^9 , R^{11} , y R^{12} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En una forma de realización adicional, R^{11} y R^{12} en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (IX):



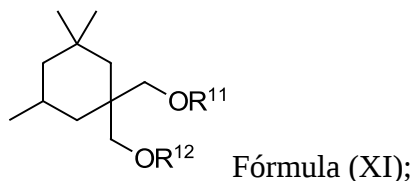
en donde R^{13} y R^{14} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (VI), (VI_a), y (VI_b).

[0038] En una forma de realización adicional, R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno CH_3 , y R^6 y R^7 son cada uno H en la Fórmula (II), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (X):

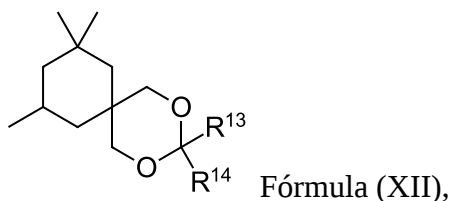


en donde R^1 y R^2 son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En otra forma de realización, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CHO , CH_2OR^{11} , y CH_2OR^{12} ; y en donde R^{11} y R^{12} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I).

[0039] En otra forma de realización, R^1 es $CHR^{10}OR^{11}$, R^2 es $CHR^{10}OR^{12}$, y R^{10} es H en la Fórmula (X), así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (VII);



en donde R^{11} y R^{12} son los mismos como se define con respecto a la Fórmula (I). En una forma de realización adicional, R^{11} y R^{12} en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espiroacetal $CR^{13}R^{14}$, así el compuesto refrescante dentro de la composición refrescante se caracteriza por tener una Fórmula general (XII):



en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos; cicloalquilos sustituidos o no sustituidos; alcarilos sustituidos o no sustituidos; y arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos; o R^{13} y R^{14} en combinación forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

[0040] De acuerdo con una forma de realización, la composición refrescante comprende un compuesto refrescante seleccionado del grupo que consiste en:

1. ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol;
2. (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
3. (7S,10R)-7-isopropil-3,3,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
4. (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
5. 4-(((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenol;
6. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
7. (1S,4R,10S,13R)-1,10-diisopropil-4,13-dimetil-7,16-dioxadiespiro[5.2.5⁹.2⁶]hexadecano;
8. (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldéhidó;
9. ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(metileno) diacetato;
10. (3,3,5-trimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol;
11. 3,8,8,10-tetrametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
12. 3,3,8,8,10-pentametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
13. (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
14. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-propil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
15. (7S,10R)-3,7-diisopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
16. (7S,10R)-3-(sec-butil)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
17. (2S,5R)-2-isopropil-1,1-bis(metoximetil)-5-metilciclohexano;
18. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
19. (7S,10R)-3,3-dietil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
20. (3,3-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol;
21. 4,4''-(((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(metileno)) bis(oxi))bis(ácido 4-oxobutanoico);
22. (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
23. 2-(((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)piridina;
24. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(tiofen-2-il)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
25. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(2-(metiltio)etil)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
26. 3,8,8-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
27. (2-(sec-butil)ciclohexano-1,1-diil)dimetanol;
28. (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de etilo;
29. 2,2'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etan-1-ol);

30. (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol;
31. 7-(sec-butil)-3-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
32. Acetato de ((2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexil)metilo;
33. 7-isopropil-3,10,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano;
34. 1,1'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etan-1-ol);
35. 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)propano-1,3-diol;
36. 2-metil-5-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)-1,3-dioxano;
37. 2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)propano-1,3-diol;
38. ((2S,5R)-1-((benciloxi)metil)-2-isopropil-5-metilciclohexil)metanol;
39. Ácido (2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1-carboxílico;
40. (3,3,5,5-tetrametilciclohexano-1,1-diil)dimetanol;

así como combinaciones y mezclas de los mismos.

[0041] Además del compuesto refrescante que tiene las Fórmulas generales (I) a (XII), la composición refrescante además comprende un ingrediente comestible, potable, o cosmético, tal como aquellos comúnmente utilizados en productos ingeribles o cosméticos. Por ejemplo, el ingrediente comestible, potable, o cosmético puede comprender un material portador o un material diluyente, el cual puede ser inerte o contener otros ingredientes activos relevantes para su uso final. Una amplia variedad de materiales portadores o diluyentes pueden ser empleados incluyendo, por ejemplo, solventes polares, aceites, grasas, sólidos finamente divididos, maltodextrinas, ciclodextrinas, gomas, resinas naturales o sintéticas, o cualesquiera otros materiales portadores o diluyentes conocidos para composiciones refrescantes o saborizantes. En otro ejemplo, el ingrediente comestible, potable, o cosmético puede comprender un saborizante, el cual puede ser particularmente útil como una composición saborizante en una variedad de composiciones ingeribles (comestibles o potables) y/o composiciones destinadas para el contacto con el cuerpo humano o animal (cosméticos). Los saborizantes pueden ser seleccionados de sabores frutales tal como el sabor a frutilla, aceites de hierbas tal como el aceite de eucalipto, el aceite de menta negra, el aceite de hierbabuena, así como otros sabores o aceites saborizantes conocidos los cuales se emplean convencionalmente en composiciones ingeribles, así como aquellas composiciones diseñadas para el contacto con los cuerpos humanos o animales, tales como los jarabes saborizantes (por ejemplo, el jarabe de sorbitol) u otros jarabes endulzantes.

[0042] La composición refrescante o los saborizantes pueden ser diluidos con un solvente polar tal como, por ejemplo, alcohol etílico, acetato de etilo, propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerina, o combinaciones de los mismos. El solvente polar funciona como un material portador, el cual asiste en incorporar la composición refrescante en un producto. El ingrediente comestible, potable, o cosmético puede opcionalmente comprender uno o más componentes convencionales adicionales seleccionados del grupo que consiste en colorantes, lubricantes, espesantes, emulsificantes, plastificantes, y agentes encapsulantes tales como gomas, almidones, dextrinas, y ciclodextrinas, por ejemplo.

[0043] Típicamente la composición refrescante incluirá 1% en peso a 99% en peso del compuesto refrescante, en base al peso entero de la composición refrescante. Preferentemente, la composición refrescante comprende 5% en peso a 90% en peso del compuesto refrescante, y 10% en peso a 95% en peso del ingrediente comestible, potable, o cosmético. Más preferentemente, la composición refrescante comprende 5% en peso a 50% en peso del compuesto refrescante, y 50% en peso a 95% en peso del ingrediente comestible, potable, o cosmético.

[0044] Además, formas de realización de la presente invención se relacionan con una composición de producto seleccionada entre productos tópicos, ingeribles, o de tabaco, tales como productos de cuidado bucal, productos de cuidado nasal, artículos de tocador, filtros, papeles combustibles y hojas de recubrimiento para productos de tabaco para fumar, tabaco para mascar, productos de tabaco para mascar, productos de tabaco de rapé, goma de mascar y productos de goma de mascar, que comprende:

un producto base tópico, ingerible, o de tabaco, y

una cantidad efectiva del compuesto refrescante que tiene la Fórmula general (I)-(XII).

[0045] En una forma de realización, los compuestos refrescantes de las Fórmulas generales (I)-(XII) pueden utilizarse en concentraciones bajas de hasta el 1% en peso, en base al peso total de la composición de producto en la cual se incorporan, y proveen un efecto refrescante placentero, o refrescante duradero, sin el amargor que se espera de muchos compuestos refrescantes del arte previo. Además, a concentraciones de hasta el 1% en peso, los compuestos refrescantes no desarrollan un gusto mentolado fuerte en la boca o la garganta como hacen otros compuestos o agentes refrescantes, tales como el mentol.

[0046] De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los productos tópicos incluyen, pero no se limitan a, productos de tocador tales como cremas faciales, polvos de talco,

aceites capilares, champús, aceites y sales de baño, jabones de tocador, colonia, antitranspirantes, agua de tocador, perfume, lociones y cremas de afeitar, jabones, cremas, dentífricos, enjuagues bucales, bálsamos labiales, tónicos capilares y otros productos similares.

[0047] De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los productos ingeribles (por ejemplo, comestibles, potables, etc.) incluyen, pero no se limitan a, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, composiciones de confitería que incluyen tabletas de confitería, caramelos duros, goma de mascar, productos de goma de mascar, caramelos a base de pectina, caramelos masticables, caramelos y fondants con centros de crema; bebidas carbonatadas, mezclas de bebidas en polvo, bebidas destiladas, aguas minerales, productos horneados, productos lácteos, helados de frutas, mermeladas, jaleas, gelatinas, budines y alimentos para animales. Además, los compuestos refrescantes de la presente invención pueden mejorar la sensación de gusto del alcohol en bebidas alcohólicas. Como resultado, las bebidas alcohólicas que comprenden los compuestos refrescantes de la presente invención pueden saber como si tuvieran un contenido alcohólico más alto que bebidas alcohólicas igualmente fuertes sin dicho compuesto refrescante.

[0048] De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los productos de tabaco incluyen, pero no se limitan a, productos de tabaco para mascar, productos de tabaco de rapé, así como filtros, papeles combustibles, y láminas de recubrimiento para productos de tabaco para fumar.

[0049] La elección del compuesto refrescante dentro del alcance de las Fórmulas generales (I)-(XII) para uso en la composición refrescante dependerá, hasta cierto punto, de las características de solubilidad del compuesto. Por ejemplo, los compuestos refrescantes de la presente invención son escasamente solubles en agua y más solubles en aceite. Por ende, los compuestos refrescantes de la presente invención son particularmente adecuados para ambientes donde la solubilidad en aceite es ventajosa, aunque estos compuestos refrescantes pueden ser utilizados en ambientes acuosos si se emplea una concentración por debajo del límite de solubilidad en agua.

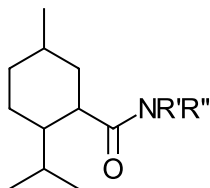
[0050] Las composiciones más preferidas que incorporan los compuestos refrescantes y/o los compuestos refrescantes de la presente invención son tabletas prensadas de confitería, caramelos duros, gomas de mascar, caramelos masticables, caramelos de pectina, caramelos con centro de crema, fondant, dentífricos, enjuagues bucales, refrescantes del aliento, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas carbonatadas y mezclas secas de bebidas.

[0051] La cantidad de compuesto refrescante o composición refrescante incorporados en cada una de estas composiciones de producto propuestas (o composiciones de uso final) variará dependiendo del compuesto particular, la concentración de los compuestos refrescantes en la composición refrescante, el grado de efecto refrescante deseado, y la fuerza de otros saborizantes en la composición, etc. Típicamente, el compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I)-(XII) representará del 0,001-1,0% en peso de la composición de uso final. Más preferentemente, el compuesto refrescante representa el 0,005 al 0,5% en peso, en base al peso total de la composición de uso final.

[0052] Se ha encontrado que los compuestos refrescantes de la presente invención proveen un efecto refrescante en un área diferente de la boca y la garganta cuando se los ingiere que, por ejemplo, el mentol o los agentes refrescantes basados en carboxamida. Como resultado, los compuestos refrescantes de la presente invención además proveen un efecto refrescante complementario o sinérgico cuando se los combina con al menos un agente refrescante secundario. Compuestos refrescantes secundarios ejemplares, pero no limitantes, incluyen carboxamidas, cetales, glutarato de mentilo, succinato de mentilo, acetato de mentilo, lactato de mentilo, 3-mentoxipropano-1,2-diol, isopulegol, mentol, y mezclas de los mismos. Por ende, de acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se provee una composición refrescante que comprende el compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I)-(XII), en combinación con al menos un agente refrescante secundario. Agentes refrescantes secundarios que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos refrescantes de la presente invención incluyen carboxamidas, cetales, glutarato de mentilo, succinato de mentilo, acetato de mentilo, lactato de mentilo, 3-mentoxipropano-1,2-diol, mentol, y mezclas de los mismos.

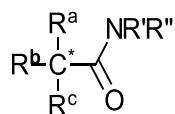
[0053] Los agentes refrescantes de carboxamida y cetal son conocidos del arte previo y son descritos, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nro. 5.009.893 y la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Nro. WO-93/23005, las divulgaciones de las cuales son incorporadas aquí por referencia. Los agentes refrescantes secundarios restantes son agentes refrescantes conocidos, muchos de los cuales se encuentran disponibles comercialmente.

[0054] Por ejemplo, el agente refrescante secundario de carboxamida puede seleccionarse de p-mentano-3-carboxamidas N-sustituidas de la fórmula general:



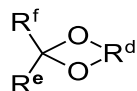
en donde R', cuando se toma por separado, es hidrógeno o un radical alifático que contiene hasta 25 átomos de carbono; R'' cuando se toma por separado es hidroxilo o un radical alifático que contiene hasta 25 átomos de carbono, con la condición de que cuando R' es hidrógeno R'' puede ser también un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono y seleccionado del grupo que consiste en fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido y piridilo; y R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo cíclico o heterocíclico de hasta 25 átomos de carbono.

[0055] Adicionalmente, el agente refrescante secundario de carboxamida puede seleccionarse de carboxamidas acíclicas terciarias y secundarias de la fórmula general:



en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1 - C5 o hidroxialquilo C1 - C8 y proveen un total de no más de 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando R' es hidrógeno, R'' también puede ser alquilcarboxialquilo de hasta 6 átomos de carbono; o en donde R' y R'', tomados en conjunto, representan un grupo alquilenos de hasta 6 átomos de carbono, cuyos extremos opuestos están unidos al átomo de nitrógeno de la amida para formar un heterociclo nitrogenado, cuya cadena de carbono puede estar opcionalmente interrumpida por oxígeno; R^a es hidrógeno o alquilo C1 - C5; y R^b y R^c son cada uno alquilo C1 - C5; con las condiciones de que (i) R^a, R^b y R^c juntos proveen un total de al menos 5 átomos de carbono, preferentemente de 5-10 átomos de carbono; y (ii) cuando R^a es hidrógeno, R^b es alquilo C2 - C5 y R^c es alquilo C2 - C5 y al menos uno de R^b y R^c está ramificado, preferiblemente en posición alfa o beta con respecto al átomo de carbono marcado (*) en la fórmula; y mezclas de los mismos.

[0056] Agentes refrescantes secundarios de cetel no limitantes pueden representarse por la fórmula general:

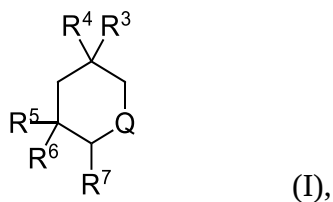


en la cual R^d representa un radical alquileo C2 - C6 que tiene al menos 1, pero no más de 3, grupo(s) hidroxilo, y ya sea R^e y R^f representan independientemente entre sí alquilos C1 - C10 que están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino y halógeno; cicloalquilos C5 - C7, preferentemente ciclohexilo; y arilos C6 - C12, preferentemente fenilo, con la condición de que el total de los átomos de carbono de R^e y R^f no sea inferior a 3, o en donde R^e y R^f representan en conjunto un radical alquileo que, junto con el átomo de carbono que porta los radicales R^e y R^f, forma un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido por grupo(s) alquilo C1 - C6.

[0057] Dependiendo del sabor particular deseado, las cantidades relativas del compuesto refrescante de las Fórmulas (I)-(XII) con respecto a los agentes refrescantes secundarios en la composición refrescante pueden ser variadas a lo largo de un rango amplio. Por ejemplo, cuando es deseable un gusto mentolado fuerte de mentol, puede ser deseable una combinación de una mayor cantidad de mentol con una cantidad relativamente pequeña del compuesto refrescante de la presente invención. Otras combinaciones potenciales de los compuestos refrescantes inventivos con agentes refrescantes secundarios serán evidentes para el hombre con conocimiento en la técnica.

[0058] Cuando está presente, el nivel del agente refrescante secundario en la composición refrescante es de alrededor de 0,05% en peso a alrededor de 95% en peso, más preferentemente de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 70% en peso, y más preferentemente de alrededor de 0,5% en peso a alrededor de 50% en peso, en base al peso total de la composición refrescante. Típicamente, las composiciones refrescantes son hechas mezclando los compuestos refrescantes que tienen una Fórmula general (I)-(XII) y los agentes refrescantes secundarios en una manera convencional.

[0059] De acuerdo con aún otra forma de realización de la presente invención, se provee un compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I):



en donde Q se selecciona de CR¹R² o CH-CH(CH₂OR⁸)CH₂OR⁹; en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en CHO, CO₂H; CH₂CH₂OH; CHR¹⁰OR¹¹; en donde R² se selecciona del grupo

que consiste en HO, CH₂CH₂OH, y CHR¹⁰OR¹²; en donde R⁸ y R⁹ son independientemente H, o en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espirocetal; en donde R¹⁰ es H o CH₃; en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilos C1 a C6 sustituidos o no sustituidos, cicloalquilos sustituidos o no sustituidos, alcarilos sustituidos o no sustituidos, arilos o heteroarilos sustituidos o no sustituidos, y acilos sustituidos o no sustituidos, o en donde R¹¹ y R¹² en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espirocetal; y en donde R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, CH₃, y CH₂CH₃; en donde R⁷ se selecciona entre isopropilo, isopropenilo, y sec-butilo;

con una primera condición de que R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ no sean todos H,

con una segunda condición de que cuando Q es CR¹R², y R¹ y R² son ambos CH₂OH:

entonces R⁷ no sea H; y

entonces R³, R⁵, y R⁶ no sean todos H, R⁴ no sea CH₃, y R⁷ no sea isopropilo;

con una tercera condición de que cuando Q es CR¹R², R¹ y R² son ambos CH₂OH, y R⁷ es isopropilo o isobutilo, entonces al menos dos o más de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ sean CH₃ o CH₂CH₃;

y

con una cuarta condición de que cuando Q es CR¹R², y R¹ es CH₂R¹⁰OR¹¹, R² es CH₂R¹⁰R¹², R¹⁰ es H, y R¹¹ y R¹² en combinación forman un grupo molecular espirocetal o espirocetal, y R⁷ es H, entonces al menos dos o más de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ sean CH₃ o CH₂CH₃.

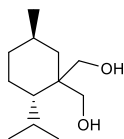
[0060] También se contempla el uso del compuesto refrescante que tiene una Fórmula general (I) como un agente refrescante o un agente perfumante.

[0061] De acuerdo con una o más formas de realización, los propios compuestos refrescantes pueden ser además definidos por las Fórmulas (II)-(XII), en donde Q y R¹ a R¹⁴ se definen en dichas Fórmulas (II)-(XII), estando solamente limitados por las cuatro condiciones anteriores que se aplican a las mismas.

[0062] Se ilustran compuestos y composiciones ejemplares dentro de formas de realización de la presente invención por los siguientes ejemplos.

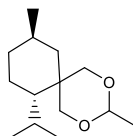
[0063] PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LOS EJEMPLOS: Síntesis de los compuestos refrescantes 1 a 40.

[0064] Compuesto 1: ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



Se añaden hidróxido de potasio (80 g, 1426 mmol) y etanol (500 ml) en un frasco de 1L. Después de la solubilización completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (106 ml, 1426 mmol) al medio a lo largo de 15 min y la mezcla es agitada durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añade (2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1-carbaldehído (60 g, 357 mmol) (también denominado mentanal, cuya síntesis se describe en la literatura) al medio a lo largo de 15 min y luego la mezcla es agitada 72 h a temperatura ambiente. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (300 mL). Las fases orgánicas son lavadas con una solución saturada de NaHCO_3 (150 mL), y se extrae la fase acuosa con metil t-butil éter (MTBE) (150 mL). Las fases orgánicas son combinadas y lavadas con salmuera (100 mL), secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas, y concentradas. Se obtiene ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (45,93 g, 218 mmol, 61,1% de rendimiento) luego de una destilación ($T = 122\text{ }^\circ\text{C}$, 0,3 mbar) en la forma de un líquido muy viscoso que cristalizó en un sólido blanco después de unas pocas horas a temperatura ambiente. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 3,39 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,67 – 1,37 (m, 2H), 1,34 – 1,15 (m, 1H), 1,08 (dd, $J = 12,8, 3,5, 1,2$ Hz, 1H), 0,94 – 0,85 (m, 6H), 0,87 – 0,76 (m, 1H), 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,70 – 0,55 (m, 1H). Los datos de $^{13}\text{C RMN}$, IR (cm^{-1}) y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, fresco.

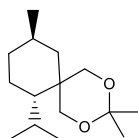
[0065] Compuesto 2: (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de 100 mL equipado con agitación magnética y un condensador se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (5 g, 24,96 mmol), acetaldehído (2,81 ml, 49,9 mmol), y ácido para-toluensulfónico monohidrato (PTSA) (0,750 g, 3,94 mmol). Se deja el medio bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 noche. Se añade Na_2CO_3 (0,579 g, 5% molar) al

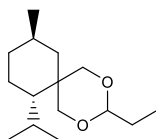
medio el cual es luego filtrado. Se obtiene (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (1,3 g, 23%) como un líquido incoloro después de una destilación (70 °C, 0,3 mbar; mezcla de isómeros, 2 picos de CG 25/75). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,51 – 3,31 (m, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,38 – 1,20 (m, 3H), 1,25 – 1,06 (m, 1H), 1,01 – 0,82 (m, 7H), 0,84 – 0,71 (m, 3H), 0,71 – 0,49 (m, 1H). Los datos de **¹³C RMN**, **IR (cm⁻¹)** y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Fresco, mentolado, frutal.

[0066] Compuesto 3: (7S,10R)-7-isopropil-3,3,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de 100 mL equipado con agitación magnética y un condensador se añaden ((2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 49,9 mmol) fundido, acetona (5,80 g, 100 mmol), y PTSA (0,475 g, 2,496 mmol). Se deja el medio bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 noche. Se añade Na₂CO₃ (0,442 g, 5% molar) al medio el cual es luego filtrado y concentrado. El líquido obtenido es purificado mediante columna de cromatografía (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). Se obtiene (7S,10R)-7-isopropil-3,3,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (1,81 g, 14%) como un líquido incoloro. **¹H RMN** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,89 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,60 (dt, *J* = 11,7, 0,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 – 1,00 (m, 1H), 0,99 – 0,60 (m, 11H), 0,58 – 0,42 (m, 1H). Los datos de **¹³C RMN**, **IR (cm⁻¹)** y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, fresco, leñoso.

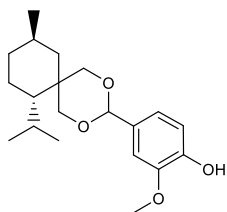
[0067] Compuesto 4: (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de 100 mL equipado con agitación magnética y un condensador se añaden ((2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (7 g, 34,9 mmol), propionaldehído (5,01 mL, 69,9 mmol), y PTSA (0,332 g, 1,747 mmol). Se deja el medio bajo agitación a temperatura

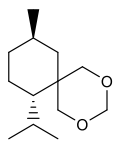
ambiente durante 1 noche. Se añade Na_2CO_3 (0,185 g, 5% molar) al medio el cual es luego filtrado y concentrado. Se obtiene (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (3,86 g, 44%) como un líquido incoloro después de una destilación ($T = 80\text{-}85^\circ\text{C}$, 0,3 mbar; 2 picos de CG 23/77). **^1H RMN** (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,44 – 4,29 (m, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 1H), 3,50 – 3,32 (m, 1H), 2,57 (ddd, $J = 13,6, 3,4, 2,3$ Hz, 1H), 2,13 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 2H), 1,57 – 1,41 (m, 1H), 1,38 – 1,20 (m, 1H), 1,20 – 1,03 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 11H), 0,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,67 – 0,49 (m, 1H). Los datos de **^{13}C RMN**; **IR (cm^{-1})**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Fresco, frutal, exótico.

[0068] Compuesto 5: 4-((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenol.



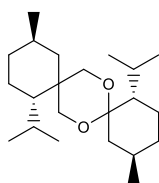
En un frasco de 100 mL equipado con agitación magnética y un condensador se añaden vainillina (1,246 g, 8,19 mmol), ortoformato de trimetilo (2,73 mL, 24,96 mmol), PTSA (0,047 g, 0,250 mmol), y luego ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (1 g, 4,99 mmol). Se deja el medio bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añade MTBE (50 mL) y luego el medio es vertido en una solución saturada de NaHCO_3 (50 mL). La fase orgánica es lavada con NaCl (sat) (100 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada, y concentrada. El líquido obtenido es purificado mediante columna de cromatografía (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). Se obtiene 4-((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metoxifenol (0,53 g, 31%) como un líquido viscoso incoloro. **^1H RMN** (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,10 – 6,91 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 – 3,50 (m, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,21 – 2,01 (m, 1H), 1,81 (dt, $J = 12,4, 3,1$ Hz, 1H), 1,71 – 1,46 (m, 2H), 1,45 – 1,10 (m, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 2H), 0,98 – 0,94 (m, 4H), 0,94 – 0,80 (m, 4H), 0,76 – 0,55 (m, 1H). Los datos de **^{13}C RMN**; **IR (cm^{-1})**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, vainilla.

[0069] Compuesto 6: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de tres bocas de 250 mL equipado con una trampa Dean-Stark se añaden ((2S, 5R) - 2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 49,9 mmol), dimetoximetano (22,34 mL, 250 mmol), ciclohexano (100 mL) y PTSA (0,475 g, 2,496 mmol). La mezcla es agitada a reflujo durante la noche. El medio enfriado es vertido en una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), luego la fase orgánica es lavada con salmuera (50 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (7,13 g, 32,9 mmol, 65,9% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una destilación (74 °C, 0,4 mbar). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,93 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 3,45 – 3,29 (m, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 1H), 2,20 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,88 – 1,64 (m, 1H), 1,64 – 1,36 (m, 2H), 1,19 (qd, *J* = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 0,96 (dd, *J* = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 0,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 0,85 (dd, *J* = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,67 – 0,53 (m, 1H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, frutos rojos.

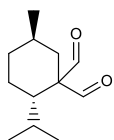
[0070] Compuesto 7: (1S,4R,10S,13R)-1,10-diisopropil-4,13-dimetil-7,16-dioxadiespiro[5.2.5⁹.2⁶]hexadecano.



En un frasco de tres bocas de 100 mL equipado con una trampa Dean-Stark se añaden ((2S, 5R) - 2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (2 g, 9,98 mmol), *l*-mentona (1,540 g, 9,98 mmol), tolueno (50 mL), y luego PTSA (0,095 g, 0,499 mmol). La mezcla es agitada a reflujo durante la noche. El medio enfriado es vertido en una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), y luego la fase orgánica es lavada con salmuera (50 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (1S,4R,10S,13R)-1,10-diisopropil-4,13-dimetil-7,16-dioxadiespiro[5.2.5⁹.2⁶]hexadecano (1,5 g, 4,23 mmol, 42,4% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco pastoso después de una purificación por columna cromatográfica (CombiFlash®,

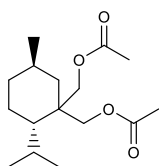
gradiente de ciclohexano / EtOAc). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,89 – 3,67 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 11,1, 2,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,47 (m, 1H), 2,14 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 4H), 1,28 – 1,06 (m, 3H), 0,95 – 0,87 (m, 18H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 4H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

[0071] Compuesto 8: (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldehído.



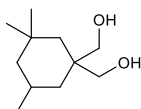
En un frasco de tres bocas de 500 mL se añaden TEMPO (0,234 g, 1,498 mmol), ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (15 g, 74,9 mmol), acetato de etilo (100 mL), y bicarbonato de sodio (12,58 g, 150 mmol). Luego se añade una solución de bromuro de potasio (1,782 g, 14,98 mmol) en agua (20,00 ml) al frasco. La mezcla es agitada vigorosamente y enfriada a 0-5 °C. Luego se añade lavandina 36° (116 ml, 187 mmol) de a gotas a lo largo de 20 min mientras que se mantiene la temperatura por debajo de los 15 °C, y luego la mezcla es agitada durante 30 min en un baño de hielo. El medio es diluido con agua (50 mL) y se extrae la fase acuosa con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas son combinadas y luego lavadas con una solución acuosa de H_2SO_4 al 10% (30 mL), y una solución saturada de Na_2SO_3 (50 mL). No se observa oxidante residual en la fase orgánica con una prueba de KI / Almidón. La fase orgánica es lavada con NaCl sat. (50 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada, y concentrada. Se obtiene (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldehído (1,5 g, 7,11 mmol, 9,49% de rendimiento) como un líquido amarillento con una pureza por CG del 93% después de una destilación (78-80 °C, 0,4 mbar). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,12 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 4H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,55 – 1,34 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H), 0,93 – 0,88 (m, 9H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Fresco, mentolado.

[0072] Compuesto 9: ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(metileno) diacetato.



En un frasco de tres bocas de 100 mL equipado con un condensador se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 49,9 mmol), MTBE (30 ml), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,610 g, 4,99 mmol), y luego se añade anhídrido acético (14,13 ml, 150 mmol) de a gotas. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 min. El medio es vertido en una mezcla de solución acuosa de HCl al 10% (30 mL) y hielo, y luego la fase orgánica es lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL), NaCl sat. (30 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(metileno) diacetato (11,2 g, 38,2 mmol, 77% de rendimiento) como un líquido claro incoloro después de una destilación (T = 106-108 °C, 0,7 mbar). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,26 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 2H), 1,42 – 1,11 (m, 2H), 1,01 – 0,90 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,82 – 0,78 (m, 1H), 0,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

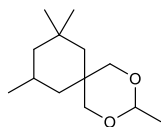
[0073] Compuesto 10: (3,3,5-trimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



Se añaden hidróxido de potasio (21,82 g, 389 mmol) y etanol (162 ml) en un frasco de tres bocas de 250 ml. Después de la solubilización completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (29,0 ml, 389 mmol) de a gotas a temperatura ambiente, y luego la mezcla es agitada durante 10 min. Luego se añade 3,3,5-trimetilciclohexano-1-carbaldehído (15 g, 97 mmol) de a gotas a lo largo de 30 min y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL), y luego salmuera (30 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada para brindar un sólido blanco. Se recupera (3,3,5-trimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (13,3 g, 67,8 mmol, 69,7% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco después de una recristalización a partir de ciclohexano a reflujo (50 mL). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,85 – 3,66 (m, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 3,31 – 3,01 (m, 2H), 1,72 – 1,46 (m, 3H), 1,41 (ddt, *J* = 12,9, 3,6, 2,1 Hz, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,86 – 0,67 (m, 2H), 0,59 – 0,46 (m, 1H). Los datos de ¹³C RMN; IR

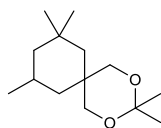
(cm^{-1}); y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

[0074] Compuesto 11: 3,8,8,10-tetrametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de tres bocas de 100 mL se añaden (3,3,5-trimetilciclohexano-1,1-diil) dimetanol (8 g, 42,9 mmol), acetaldehído (7,20 ml, 129 mmol) y luego PTSA (0,408 g, 2,147 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añade carbonato de sodio (0,455 g, 4,29 mmol) al medio. Después de 5 min de agitación, el medio es filtrado y luego destilado para obtener 3,8,8,10-tetrametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (3,34 g, 15,73 mmol, 36,6% de rendimiento) en la forma de un líquido incoloro ($T_b = 54^\circ\text{C}$, 0,4 mbar; 2 picos de CG 60/40). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,65 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,14 (m, 1H), 3,51 – 3,20 (m, 3H), 2,53 – 2,20 (m, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,17 – 1,07 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,94 (s, 2H), 0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,88 – 0,85 (m, 3H), 0,84 (s, 1H), 0,75 (ddd, $J = 19,2, 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 0,66 – 0,40 (m, 1H). Los datos de $^{13}\text{C RMN}$; **IR** (cm^{-1}); y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Leñoso, ámbar, frutal.

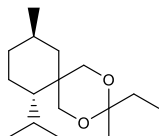
[0075] Compuesto 12: 3,3,8,8,10-pentametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de dos bocas de 50 mL se añaden (3,3,5-trimetilciclohexano-1,1-diil) dimetanol (5 g, 26,8 mmol), acetona (7,95 ml, 107 mmol) y PTSA (0,255 g, 1,342 mmol). La mezcla es agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Se añade carbonato de sodio (0,284 g, 2,68 mmol) y el medio es agitado durante 5 min antes de ser filtrado y luego destilado. Se recupera 3,3,8,8,10-pentametil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (2,7 g, 11,81 mmol, 44,0% de rendimiento) en la forma de un líquido claro incoloro ($T_b = 58\text{--}62^\circ\text{C}$, 0,3 mbar). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,92 (dd, $J = 11,7, 2,0$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 11,6, 1,5$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Hz, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,81 – 1,53 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 5,3$ Hz, 7H), 1,31 (dt, $J = 13,9, 2,1$ Hz, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 9H), 0,82 – 0,67 (m, 2H), 0,61 – 0,44 (m, 1H). Los datos de ^{13}C

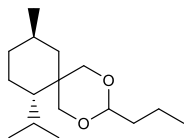
RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Leñoso, frutal.

[0076] Compuesto 13: (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 46,9 mmol), PTSA (0,446 g, 2,346 mmol), y butan-2-ona (6,77 g, 94 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante la noche y luego transferido a un frasco de tres bocas de 250 mL equipado con una trampa Dean-Stark. Se añaden butan-2-ona (6,77 g, 94 mmol) y ciclohexano (100 mL) y la mezcla es refluja durante 1 h. Se añade agua (50 mL) y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas son combinadas, lavadas con una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL), salmuera (40 mL), secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas. Se obtiene (7S,10R)-3-etil-7-isopropil-3,10-dimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (5,8 g, 21,52 mmol, 45,9% de rendimiento) en la forma de un líquido incoloro (T = 72-77 °C, 0,4 mbar, 2 picos de CG 46/54). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,06 – 3,83 (m, 2H), 3,66 (ddd, J = 11,8, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 3,29 – 3,08 (m, 1H), 2,34 – 2,05 (m, 2H), 1,83 – 1,57 (m, 3H), 1,57 – 1,40 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 1,28 – 1,02 (m, 1H), 0,99 – 0,80 (m, 14H), 0,64 – 0,46 (m, 1H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Poderoso, leñoso, algas.

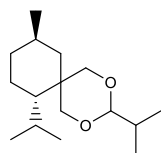
[0077] Compuesto 14: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-propil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 46,9 mmol), PTSA (0,446 g, 2,346 mmol), y butiraldehído (13,53 g, 188 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante 45 min, luego se añade carbonato de sodio (0,497 g, 4,69 mmol). La mezcla es agitada durante 5 min, luego filtrada y destilada. Se recupera (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-propil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (9,6 g, 35,1 mmol, 74,8% de rendimiento) como un líquido incoloro (T = 66 °C, 0,5 torr; 2 picos de CG 82/18).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,80 – 3,63 (m, 1H), 3,54 – 3,31 (m, 1H), 2,89 – 2,35 (m, 1H), 2,03 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,88 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,52 (m, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 3H), 1,36 – 1,04 (m, 2H), 0,97 – 0,85 (m, 10H), 0,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,69 – 0,52 (m, 1H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Quesoso, pegamento.

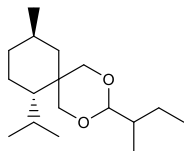
[0078] Compuesto 15: (7S,10R)-3,7-diisopropil-10-metil-2,4-dioxaspiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 46,9 mmol), PTSA (0,446 g, 2,346 mmol), e isobutiraldehído (13,53 g, 188 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante la noche y luego transferido a un frasco de tres bocas de 250 mL equipado con una trampa Dean-Stark. Se añade luego ciclohexano (100 mL) y la mezcla es refluja durante 1 h. Se añade agua (50 mL) y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL), salmuera (40 mL), secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas. Se recupera (7S,10R)-3,7-diisopropil-10-metil-2,4-dioxaspiro[5.5]undecano (3,4 g, 12,29 mmol, 26,2% de rendimiento) como un líquido amarillento después de una destilación (T_{eb} = 76 °C, 0,8 torr; 2 picos de CG 65/35).

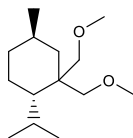
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) isómero principal δ 4,18 (dd, *J* = 15,0, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 11,1, 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,85 – 3,66 (m, 1H), 3,49 – 3,30 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,11 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,43 (m, 2H), 1,40 – 1,00 (m, 3H), 1,00 – 0,92 (m, 6H), 0,92 – 0,89 (m, 3H), 0,89 – 0,86 (m, 3H), 0,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,65 – 0,42 (m, 1H). Isómero minoritario (señales características) δ 4,35 (dd, *J* = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,70 (m, 1H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, chocolate.

[0079] Compuesto 16: (7S,10R)-3-(sec-butil)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 46,9 mmol), PTSA (0,446 g, 2,346 mmol), y 2-metilbutanal (16,17 g, 188 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añade carbonato de sodio (0,497 g, 4,69 mmol). Después de 5 min de agitación, el medio es filtrado y destilado. Se recupera (7S,10R)-3-(sec-butil)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (5,8 g, 20,53 mmol, 44% de rendimiento) como un líquido incoloro ($T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,4 torr; 2 picos de CG 15/85). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) isómero principal δ 4,39 – 4,19 (m, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,80 – 3,64 (m, 1H), 3,49 – 3,29 (m, 1H), 2,63 – 2,44 (m, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,67 – 1,40 (m, 3H), 1,38 – 1,04 (m, 3H), 0,97 – 0,94 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 12H), 0,87 – 0,83 (m, 1H), 0,83 – 0,71 (m, 3H), 0,68 – 0,47 (m, 1H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, etéreo.

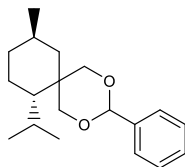
[0080] Compuesto 17: (2S,5R)-2-isopropil-1,1-bis(metoximetil)-5-metilciclohexano.



En un frasco de fondo redondo de 250 mL purgado con nitrógeno equipado con un burbujeador se añade hidruro de sodio (3,51 g, 88 mmol), THF (165 ml) y luego una solución de ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (8 g, 39,9 mmol) en THF (35 ml) de a gotas a temperatura ambiente a lo largo de 15 min. Luego se añade yoduro de metilo (6,24 ml, 100 mmol) y la mezcla es refluja durante la noche. Se añade agua (30 mL) y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 50 mL). Las fases orgánicas son juntadas y lavadas con salmuera (30 mL), secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas y concentradas. Se obtiene (2S,5R)-2-isopropil-1,1-bis(metoximetil)-5-metilciclohexano (6,4 g, 25,8 mmol, 64,6% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una destilación ($T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,2 mbar). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,44 (d, $J = 9,2\text{ Hz}$, 1H), 3,39 (d, $J = 9,3\text{ Hz}$, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 3H), 3,28 –

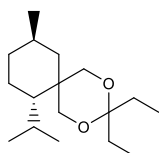
3,20 (m, 2H), 2,03 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,78 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,03 (m, 5H), 0,99 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Fresco, débil, uva.

[0081] Compuesto 18: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S, 5R) -2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 46,9 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), y benzaldehído (5,54 g, 52,2 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añade carbonato de sodio (0,503 g, 4,74 mmol). Después de 5 min de agitación, el medio es filtrado y destilado. Se obtiene (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (7,8 g, 25,4 mmol, 53,6% de rendimiento) como un líquido viscoso incoloro ($T = 120$ °C, 0,6 torr; 2 picos de CG 26/74). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 5,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 1H), 4,05 – 3,88 (m, 1H), 3,85 – 3,41 (m, 2H), 2,86 – 2,67 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,47 (m, 2H), 1,31 – 1,19 (m, 1H), 1,10 – 0,93 (m, 7H), 0,92 – 0,79 (m, 4H), 0,79 – 0,60 (m, 1H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, almendra.

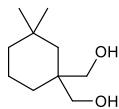
[0082] Compuesto 19: (7S,10R)-3,3-dietil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



En un frasco de fondo redondo de 250 mL equipado con un aparato de Dean-Stark se introducen ((2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 47,4 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), pentan-3-ona (16,34 g, 190 mmol) y ciclohexano (100 mL). La mezcla es refluja 1 h y luego enfriada, lavada con NaHCO_3 sat. (40 mL), salmuera 40 (mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y destilada ($T = 100$ °C, 0,7 torr). Se obtiene (7S,10R)-3,3-dietil-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (5,8 g, 20,31 mmol, 42,8% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,64 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,35 –

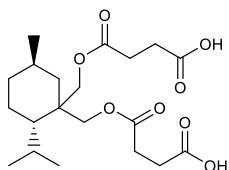
2,16 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 5H), 1,54 – 1,37 (m, 2H), 1,20 – 1,05 (m, 1H), 0,94 – 0,79 (m, 17H), 0,61 – 0,46 (m, 1H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, fresco, leñoso.

[0083] Compuesto 20: (3,3-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



Se añaden hidróxido de potasio (0,600 g, 10,70 mmol) y etanol (75 ml) en un frasco de tres bocas de 100 ml. Después de la solubilización completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (0,796 ml, 10,70 mmol) de a gotas a temperatura ambiente, y luego la mezcla es agitada durante 10 min. Luego se añade 3,3-dimetilciclohexano-1-carbaldehído (1 g, 7,13 mmol) de a gotas a lo largo de 30 min y la mezcla es agitada 72 h a temperatura ambiente. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas secuencialmente con una solución saturada de NaHCO_3 (30 mL), y luego salmuera (30 mL), secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas, y concentradas. Se recupera (3,3-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (0,64 g, 7,13 mmol, 52% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco después de una purificación por columna cromatográfica (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,67 – 3,51 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 1,31 – 1,17 (m, 6H), 0,94 (s, 6H). Los datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, solvente.

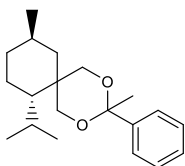
[0084] Compuesto 21: 4,4''-((((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis (metilen))bis(oxi))bis(ácido 4-oxobutanoico).



En un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (5 g, 24,96 mmol), MCH (10 ml) y luego anhídrido succínico (5,00 g, 49,9 mmol). La mezcla es refluja durante la noche y luego concentrada. Se obtiene 4,4''-((((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis (metilen))bis(oxi))bis(ácido 4-oxobutanoico) (7,25 g,

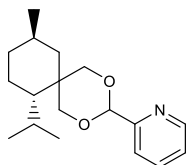
17,20 mmol, 68,9% de rendimiento) como un aceite viscoso después de una purificación por columna cromatográfica (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). **¹H RMN** (300 MHz, Cloroformo-d) δ 10,97 (s, 2H), 4,31 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 4H), 2,74 – 2,53 (m, 8H), 1,99 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,84 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,40 (m, 2H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Los datos de **¹³C RMN** y **IR (cm⁻¹)** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

[0085] Compuesto 22: (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



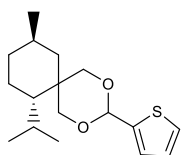
A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 47,4 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), y acetofenona (6,27 g, 52,2 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante la noche y luego transferido a un frasco de tres bocas de 250 mL equipado con una trampa Dean-Stark. Se añade luego ciclohexano (100 mL) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego refluja durante 16 h. La solución enfriada fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL), salmuera (40 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (7S,10R)-7-isopropil-3,10-dimetil-3-fenil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (3,6 g, 11,21 mmol, 23,6% de rendimiento) como un líquido viscoso incoloro después de una destilación (T_{eb} = 97 °C, 0,6 torr; 2 picos de CG 61/39). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) isómero principal δ 7,25 – 7,13 (m, 4H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 3,93 – 3,62 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,51 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,29 (m, 1H), 1,63 – 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 1,24 – 0,83 (m, 2H), 0,78 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 – 0,55 (m, 2H), 0,54 – 0,48 (m, 3H), 0,46 – 0,35 (m, 1H), 0,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,20 (t, J = 12,9 Hz, 0H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Polvoriento, vainilla, mimosa.

[0086] Compuesto 23: 2-((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)piridina.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 47,4 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), y piconaldehído (5,59 g, 52,2 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente durante la noche y luego transferido a un frasco de tres bocas de 250 mL equipado con una trampa Dean-Stark. Se añade luego ciclohexano (100 mL) y la mezcla es refluja durante la noche. La solución enfriada fue lavada con una solución saturada de NaHCO_3 (40 mL), salmuera (40 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera 2-((7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)piridina (4,8 g, 15,76 mmol, 33,2% de rendimiento) como un líquido viscoso amarillo después de una destilación (Teb = 110 °C, 0,4 torr; 2 picos de CG 72/28). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) isómero principal δ 8,38 (tdd, $J = 5,9, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,52 (tt, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 5,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,27 – 3,82 (m, 2H), 3,83 – 3,63 (m, 1H), 3,36 (dd, $J = 10,9, 2,7$ Hz, 1H), 2,49 (ddd, $J = 13,6, 3,4, 2,4$ Hz, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,40 (dtd, $J = 12,0, 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 1,30 (dq, $J = 13,4, 3,5$ Hz, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 1H), 0,94 – 0,76 (m, 1H), 0,72 (td, $J = 6,9, 5,8$ Hz, 7H), 0,61 (dd, $J = 6,6, 4,2$ Hz, 4H), 0,47 (ddd, $J = 14,4, 12,5, 2,1$ Hz, 1H). Los datos de $^{13}\text{C RMN}$; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Verde, mimosa.

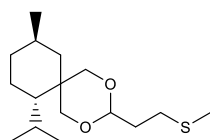
[0087] Compuesto 24: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(tiofen-2-il)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 47,4 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), y tiofen-2-carbaldehído (5,85 g, 52,2 mmol). El medio se agita a temperatura ambiente 27 h. Se añade carbonato de sodio (0,503 g, 4,74 mmol) y luego agua (15 mL). La capa orgánica es lavada con salmuera (40 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(tiofen-2-il)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (3,9 g, 12,37 mmol, 26,1% de rendimiento) como un líquido amarillo después de una destilación (Teb = 70 °C, 0,9 torr; 2 picos de CG 35/65). $^1\text{H RMN}$

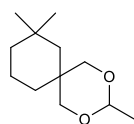
(300 MHz, CDCl₃) isómero principal δ 7,32 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 7,01 (dt, J = 4,8, 3,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 2H), 4,03 – 3,84 (m, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 1H), 2,85 – 2,67 (m, 1H), 2,10 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,82 (dp, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,23 (ddd, J = 13,2, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 1,06 – 0,92 (m, 7H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 0,74 – 0,59 (m, 1H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Débil, verde, corteza de pan.

[0088] Compuesto 25: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(2-(metiltio)etil)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (10 g, 47,4 mmol), PTSA (0,451 g, 2,371 mmol), y 3-(metiltio)propanal (9,88 g, 95 mmol) y ciclohexano (7 mL). El medio se agita a temperatura ambiente 27 h. La mezcla fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL), salmuera (40 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-3-(2-(metiltio)etil)-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (0,5 g, 1,653 mmol, 3,49% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una destilación (Teb = 77 °C, 0,8 torr) y columna cromatográfica (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc, 2 picos de CG 41/59). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) isómero principal δ 4,61 – 4,51 (m, 1H), 4,37 – 3,93 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 1H), 3,50 – 3,31 (m, 1H), 2,86 – 2,40 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,75 (dh, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 1,65 – 1,39 (m, 1H), 1,39 – 1,18 (m, 1H), 1,18 – 0,93 (m, 3H), 0,94 – 0,66 (m, 9H), 0,66 – 0,43 (m, 1H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Metálico, ajo, sardina.

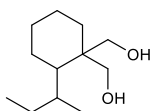
[0089] Compuesto 26: 3,8,8-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden (3,3-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (8 g, 46,4 mmol), acetaldehído (6,14 g, 139 mmol), y PTSA (0,442 g, 2,322 mmol). La mezcla se agita

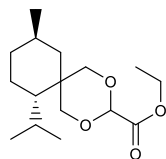
a temperatura ambiente 17 h. Se añade bicarbonato de sodio (0,5 g) y la mezcla es filtrada y luego concentrada. Se recupera 3,8,8-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (9,21 g, 23,72 mmol, 51,1% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una destilación (Teb = 57 °C, 1,2 torr; 2 picos de CG 53/47). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) isómero principal δ 4,58 (dq, J = 6,6, 5,0 Hz, 1H), 3,95 – 3,76 (m, 2H), 3,42 – 3,23 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,14 (m, 6H), 1,00 – 0,97 (m, 3H), 0,87 (s, 4H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Alcanfor, violeta, fresco.

[0090] Compuesto 27: (2-(sec-butil)ciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



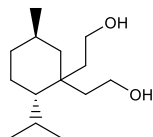
Se añaden hidróxido de potasio (17 g, 10,70 mmol) y etanol (200 ml) en un frasco de tres bocas de 100 ml. Después de la solubilización casi completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (19,47 ml, 261 mmol) de a gotas a temperatura ambiente, y luego la mezcla es agitada durante 10 min. Luego se añade 2-(sec-butil)ciclohexano-1-carbaldehído (11 g, 65,4 mmol) de a gotas a lo largo de 30 min y la mezcla es agitada 72 h a temperatura ambiente. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ (150 mL), y luego salmuera (100 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada, y concentrada. Se recupera (2-(sec-butil)ciclohexano-1,1-diil)dimetanol (0,9 g, 4,27 mmol, 6,53% de rendimiento) en la forma de un líquido incoloro después de una destilación (Teb = 119 °C, 1 torr) seguida por cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). **¹H RMN** (300 MHz, Cloroformo-d) δ 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,98 – 3,74 (m, 2H), 3,70 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,27 (m, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 1,95 – 1,70 (m, 2H), 1,69 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,32 – 1,06 (m, 5H), 1,06 – 0,90 (m, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 5H), 0,77 – 0,66 (m, 2H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, solvente.

[0091] Compuesto 28: (7S,10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de etilo.



A un frasco de tres bocas de 100 mL equipado con una trampa Dean-Stark se añaden ((5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (5 g, 24,96 mmol), 2-glioxalato de etilo al 50% en tolueno (10,19 mL, 49,9 mmol) luego PTSA (0,237 g, 1,248 mmol). El medio es agitado a temperatura ambiente 3 h30. Se añade luego tolueno (300 mL) y la mezcla es refluja 1 h. Se añade carbonato de sodio a la solución enfriada (0,265 g, 2,496 mmol) y se agita durante 5 min. La solución es filtrada, y concentrada. Se recupera (10R)-7-isopropil-10-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de etilo (0,3 g, 0,992 mmol, 4% de rendimiento) como un líquido incoloro (2 picos de CG 48/52) después de una destilación ($T_b = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,3 mbar) seguida de cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 4,97 (s, 0H), 4,92 (s, 1H), 4,42 – 3,80 (m, 5H), 3,62 – 3,44 (m, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 1H), 2,00 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,76 (dq, $J = 12,5, 2,9$ Hz, 1H), 1,63 – 1,42 (m, 2H), 1,33 (td, $J = 7,1, 3,5$ Hz, 3H), 1,27 – 1,02 (m, 2H), 0,95 – 0,87 (m, 5H), 0,84 (dd, $J = 6,5, 2,8$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,70 – 0,54 (m, 1H). Los datos de **^{13}C RMN**; **IR (cm^{-1})**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

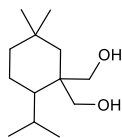
[0092] Compuesto 29: 2,2'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etan-1-ol).



A un frasco de tres bocas de 250 mL a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno se añaden cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (20,96 g, 61,1 mmol), THF (100 mL) y t-butoxido de potasio (6,86 g, 61,1 mmol). La mezcla se tornó roja luego de agitar 30 min a temperatura ambiente. Luego se añade una solución de (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldéhid (5 g, 25,5 mmol) en THF (20 mL) a lo largo de 20 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden MTBE (100 mL) y HCl acuoso al 10% (150 mL). Se extrae la fase acuosa con MTBE (200 mL). Las fases orgánicas son juntadas, lavadas con salmuera (30 mL), secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas y concentradas. Se añade ciclohexano (100 mL) y el precipitado blanco se elimina por filtración. El filtrado es concentrado y destilado (0,3 mbar, $T = 66\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$)

para obtener (2S,5R)-2-isopropil-1,1-bis(2-metoxivinil)-5-metilciclohexano (2,2 g, 4,79 mmol, 18,8% de rendimiento) como un líquido amarillento como una mezcla de isómeros que representan el 55% por CG. Este producto se diluye en THF (40 ml) y se añade HCl acuoso al 10% (20 mL). La mezcla es agitada 2 h a temperatura ambiente y luego vertida en MTBE (100 mL). La fase orgánica es lavada con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (20 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada. Se recupera 2,2'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)diacetaldehído (0,3 g, 1,244 mmol, 4,9% de rendimiento) como un aceite amarillo después de una purificación por cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). El producto se diluye en EtOH (20 mL) y se añade borohidruro de sodio (0,482 g, 12,74 mmol). La mezcla es agitada durante la noche y concentrada. Se añaden MTBE (30 mL) y NaOH acuoso al 10% (20 mL). La fase orgánica es lavada con salmuera saturada (20 mL), secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada. Se recupera 2,2'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etanol-1-ol) (0,25 g, 1,084 mmol, 4,25% de rendimiento) como un sólido blanco después de una purificación por cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,77 – 3,58 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,54 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,40 (m, 2H), 1,38 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,35 – 1,31 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,18 – 1,09 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 0,74 (dd, J = 12,3, 4,7 Hz, 0H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, solvente.

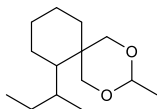
[0093] Compuesto 30: (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



Se añaden hidróxido de potasio (7,39 g, 132 mmol) y etanol (55 ml) en un frasco de tres bocas de 100 ml. Después de la solubilización casi completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (9,8 ml, 132 mmol) de a gotas a temperatura ambiente, y luego la mezcla es agitada durante 10 min. Luego se añade 2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano-1-carbaldehído (6 g, 32,9 mmol) (sintetizado de acuerdo con WO2016153011) de a gotas a lo largo de 30 min y la mezcla es agitada 24 h a temperatura ambiente. Se añaden formaldehído acuoso al 37% (9,80 ml, 132 mmol) e

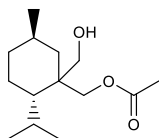
hidróxido de potasio (7,39 g, 132 mmol) una vez más y la mezcla es agitada a temperatura ambiente un tiempo extra. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL), y luego salmuera (30 mL), secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas. Se recupera (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (3 g, 11,20 mmol, 34,0% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco después de una purificación por destilación (P = 0,3 mbar, T = 120 °C) y columna cromatográfica (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc) (mezcla de diastereoisómeros 5/95). **¹H RMN** (300 MHz, Cloroformo-d) δ 4,06 – 3,74 (m, 3H), 3,31 (dd, J = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,04 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,30 (m, 2H), 1,22 – 1,04 (m, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Inodoro.

[0094] Compuesto 31: 7-(sec-butil)-3-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



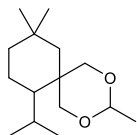
A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden (2-(sec-butil)ciclohexano-1,1-diil)dimetanol (3,6 g, 15,28 mmol), acetaldehído (2,56 g, 45,8 mmol), y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,145 g, 0,764 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade bicarbonato de sodio (0,5 g) y la mezcla es filtrada y luego concentrada. Se recupera 7-(sec-butil)-3-metil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (0,6 g, 2,60 mmol, 17% de rendimiento) como un líquido incoloro (mezcla de isómeros) después de una destilación (T_{eb} = 64 °C, 1 torr) y cromatografía por columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4,65 – 4,51 (m, 1H), 4,34 (ddd, J = 15,1, 12,0, 2,5 Hz, 0H), 4,15 – 3,93 (m, 2H), 3,82 – 3,59 (m, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 1H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 1,84 – 1,35 (m, 6H), 1,31 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 1,28 – 0,95 (m, 5H), 0,95 – 0,87 (m, 3H), 0,87 – 0,80 (m, 2H), 0,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Animálico, cassis, ámbar.

[0095] Compuesto 32: Acetato de ((2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexil)metilo.



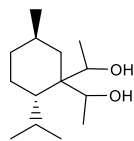
A un frasco de tres bocas de 100 mL a 0 °C se añaden ((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (2 g, 9,98 mmol), MTBE (50 ml) y trietilamina (2,087 g, 14,98 mmol). Se añade cloruro de acetilo (0,784 g, 9,98 mmol) de a gotas a lo largo de 5 min y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade agua (20 mL) y la capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada. Se recupera acetato de ((2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexil)metilo (0,72 g, 2,94 mmol, 29,5% de rendimiento) (mezcla de diastereoisómeros 59/41) como un aceite pegajoso incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,79 – 3,41 (m, 2H), 2,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,23 – 1,91 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,93 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,40 (m, 2H), 1,40 – 1,17 (m, 2H), 0,96 – 0,82 (m, 7H), 0,80 (q, J = 3,9 Hz, 1H), 0,75 (dd, J = 6,8, 3,7 Hz, 3H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, fresco.

[0096] Compuesto 33: 7-isopropil-3,10,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano.



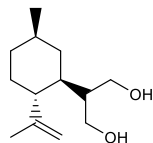
A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden (2-isopropil-5,5-dimetilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (1 g, 4,67 mmol), acetaldehído (1,565 g, 28,0 mmol), y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,044 g, 0,233 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade carbonato de sodio (0,049 g, 0,467 mmol) y la mezcla es filtrada y luego concentrada. Se recupera 7-isopropil-3,10,10-trimetil-2,4-dioxaespiro[5.5]undecano (0,3 g, 1,211 mmol, 25,9% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (q, J = 5,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,77 – 3,55 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 14,3, 2,5 Hz, 1H), 2,01 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (dq, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 1,34 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,19 – 1,06 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 0,88 – 0,82 (m, 1H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Leñoso, sucio, ámbar.

[0097] Compuesto 34: 1,1'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etan-1-ol)



A un frasco de tres bocas de 500 mL bajo nitrógeno se añaden THF (200 mL) y cloruro de metilmagnesio 3M en THF (37,8 g, 113 mmol). Luego se añade una solución de (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-dicarbaldehído (10 g, 45,3 mmol) en THF (100 mL) de a gotas a 0 °C a lo largo de 30 min. La mezcla es agitada 30 min y vertida en una mezcla de NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) y hielo. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada. Se obtiene 1,1'-((2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1,1-diil)bis(etan-1-ol) (0,3 g, 1,314 mmol, 2,90% de rendimiento) como un sólido blanco después de una destilación (P = 0,5 mbar, T = 104 °C) y recristalización en ciclohexano (5 mL). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,58 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,16 – 2,00 (m, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 1,39 – 1,27 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,12 – 1,04 (m, 1H), 0,95 – 0,83 (m, 9H), 0,82 – 0,66 (m, 2H). Los datos de ¹³C RMN; IR (cm⁻¹); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, fresco.

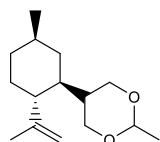
[0098] Compuesto 35: 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)propano-1,3-diol.



A un frasco de tres bocas de 250 mL bajo nitrógeno se añaden 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)malonato de dimetilo (10 g, 33,5 mmol) (Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.310 (1998); Vol. 71, p.167 (1993)) y MTBE (130 mL). Se añade hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70% en tolueno (40,2 mL, 141 mmol) de a gotas mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vertida cuidadosamente en una mezcla de HCl acuoso al 10% (200 mL) y hielo. La fase acuosa es extraída con MTBE (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas y concentradas. Se recupera 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)propano-1,3-diol (4,4 g, 19,27 mmol, 57,5% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una

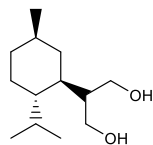
recristalización en ciclohexano a reflujo (10 mL). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4,76 (s, 2H), 3,95 – 3,71 (m, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,02 – 1,82 (m, 2H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,62 – 1,22 (m, 5H), 0,99 – 0,90 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,72 – 0,53 (m, 1H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, aromático.

[0099] Compuesto 36: 2-metil-5-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)-1,3-dioxano.



A un frasco de tres bocas de 50 mL se añaden 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)propano-1,3-diol (2 g, 9,42 mmol), acetaldehído (1,245 g, 28,3 mmol), y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,090 g, 0,471 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade bicarbonato de sodio (0,05 g) y la mezcla es filtrada y luego concentrada. Se recupera 2-metil-5-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)-1,3-dioxano (0,64 g, 2,66 mmol, 28,2% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4,74 (s, 2H), 4,61 – 4,46 (m, 1H), 4,00 (dq, 1H), 3,80 (dq, 1H), 3,67 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,83 (td, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 6H), 1,41 – 1,20 (m, 6H), 0,97 – 0,78 (m, 4H), 0,68 (q, J = 12,2 Hz, 1H). Los datos de **¹³C RMN**; **IR (cm⁻¹)**; y **Espectrometría de masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, solvente.

[00100] Compuesto 37: 2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)propano-1,3-diol.

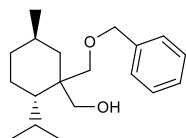


Etap 1: En un autoclave de 300 mL se añaden 2-((1R,2R,5R)-5-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)malonato de dimetilo (8 g, 29,8 mmol), Metanol (100 ml) y 10%Pd/C (1 g, 0,470 mmol). La mezcla es agitada durante 24 h bajo H₂ (5 bar) a temperatura ambiente. La mezcla es filtrada a través de celite y luego concentrada. Se obtiene 2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-

metilciclohexil)malonato de dimetilo (5,9 g, 20,29 mmol, 68,1% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una destilación ($P = 0,3$ mbar, $T = 75$ °C).

Etapas 2: A un frasco de tres bocas de 250 mL bajo nitrógeno se añaden 2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)malonato de dimetilo (5 g, 18,49 mmol) y MTBE (71 mL). Se añade hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70% en tolueno (26,4 mL, 92 mmol) de a gotas mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vertida cuidadosamente en una mezcla de HCl acuoso al 10% (100 mL) y hielo. La fase acuosa es extraída con MTBE (2 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL), salmuera (100 mL), secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas y concentradas. Se recupera 2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)propano-1,3-diol (1,8 g, 7,98 mmol, 43,1% de rendimiento) como un líquido incoloro después de una recristalización en ciclohexano a reflujo (5 mL). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 1H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 1H), 1,30 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,01 (m, 1H), 1,00 – 0,94 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 4H), 0,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,68 – 0,53 (m, 1H). Los datos de $^{13}\text{C RMN}$; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, rosal.

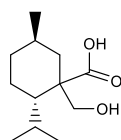
[00101] Compuesto 38: ((2S,5R)-1-((benciloxi)metil)-2-isopropil-5-metilciclohexil)metanol.



A una solución agitada de [(2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil]metanol (5,0 g, 25,0 mmol) en DMF seca (50 mL, $[C] = 0,5\text{M}$) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,05 g, 26,2 mmol, 1,05 eq.) de a porciones a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 1h. Se añadió bromuro de bencilo (2,90 mL, 24,5 mmol, 0,98 eq.) de a gotas a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h. La mayor parte de la DMF fue removida bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre NH_4Cl ac. sat. y EtOAc. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados bajo presión reducida. El residuo (7,50 g) fue purificado por cromatografía en flash sobre sílice

gel (CyHex./EtOAc, 95/5) para brindar [(2S,5R)-1-((benciloxi)metil)-2-isopropil-5-metilciclohexil]metanol (3,90 g, 51% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,36 (m, 5H), 4,43 – 4,56 (m, 2H), 3,50 – 4,0 (m, 3H), 3,25 – 3,36 (m, 1H), 2,14 – 2,43 (m, 2H), 1,91 – 1,98 (m, 1H), 1,70 – 1,78 (m, 1H), 1,45 – 1,50 (m, 2H), 1,10 – 1,39 (m, 2H), 0,85 – 0,89 (m, 7H), 0,67 – 0,73 (m, 3H), 0,60 – 0,67 (m, 1H). Los datos de **Espectrometría de Masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, solvente.

[00102] Compuesto 39: Ácido (2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexano-1-carboxílico.



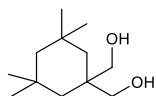
Etapa 1: A una solución agitada de [(2S,5R)-1-(benciloximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexil]metanol (3,18 g, 10,9 mmol) en acetona (36 mL, [C] = 0,3M) se añadió de a gotas reactivo de Jones (2,1M en agua, 11,5 mL, 24,1 mmol, 2,2 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue agitada durante 1h. La mezcla fue apagada mediante la adición lenta de iPrOH (5 mL), agitada durante 30 min y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue tomado en agua y extraído con Et₂O (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrados y concentrados para brindar ácido (2S,5R)-1-(benciloximetil)-2-isopropil-5-metil-ciclohexancarboxílico (3,32 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro. La mezcla cruda fue utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC/MS (ácido): m/z (ES⁺) = 327 (M+Na)⁺

Etapa 2: A una solución agitada de ácido (2S,5R)-1-(benciloximetil)-2-isopropil-5-metilciclohexancarboxílico (1,50 g, 4,93 mmol) en DMF seca (16 mL, 0,3M) se añadió carbonato de potasio (1,36g, 9,85 mmol, 2 eq.) seguido de bromuro de bencilo (0,88 mL, 7,39 mmol, 1,5 eq.) de a gotas a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue agitada a TA durante 20 h. La mayor parte de la DMF fue removida bajo presión reducida y el residuo fue vertido en agua. La capa acuosa fue extraída con Et₂O (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrados. La mezcla cruda (2,15 g) fue purificada por cromatografía en flash sobre sílice gel (CyHex./EtOAc, 99/1) para brindar (2S,5R)-

1-(benciloximetil)-2-isopropil-5-metil-ciclohexancarboxilato de bencilo, 1,73 g (80% de rendimiento) como un aceite incoloro. HPLC/MS (ácido): m/z (ES⁺) = 417 (M+Na)⁺.

Etapas 3: A una solución agitada de (2S,5R)-1-(benciloximetil)-2-isopropil-5-metil-ciclohexancarboxilato de bencilo (1,73 g, 4,38 mmol) en iPrOH (22 mL, 0,2M) se añadió paladio en carbono al 10% (93 mg, 0,877 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla fue purgada con hidrógeno y agitada bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla fue filtrada sobre un lecho de celite y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo (1,08 g) fue purificado por cromatografía en flash sobre sílice gel (CyHex./EtOAc, 9/1 a 1/1) para brindar ácido (2S,5R)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-5-metil-ciclohexancarboxílico (550 mg, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro que solidifica al estar quieto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 – 4,17 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,05 – 4,08 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,68 – 3,71 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,32 – 3,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,14 – 2,43 (m, 2H), 1,67 – 1,86 (m, 4H), 1,55 – 1,57 (m, 2H), 0,92 – 0,94 (m, 1H), 0,75 – 0,92 (m, 9H). Los datos de **Espectrometría de Masa** fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro.

[00103] Compuesto 40: (3,3,5,5-tetrametilciclohexano-1,1-diil)dimetanol.



Se añaden hidróxido de potasio (0,533 g, 9,51 mmol) y etanol (10 ml) en un frasco de tres bocas de 50 ml. Después de la solubilización casi completa del KOH, se añade formaldehído acuoso al 37% (0,71 ml, 9,51 mmol) de a gotas a temperatura ambiente, y luego la mezcla es agitada durante 30 min. Luego se añade 2,3,5,5-tetrametilciclohexano-1-carbaldehído (0,4 g, 2,377 mmol) (sintetizado de acuerdo con WO2010025142) de a gotas a lo largo de 1 min y la mezcla es agitada 4 días a temperatura ambiente. El medio es concentrado y se extrae la fase acuosa con MTBE (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), y luego salmuera (10 mL), secadas sobre MgSO₄ anhidro, filtradas, y concentradas. Se recupera (3,3,5,5-tetrametilciclohexano-1,1-diil)dimetanol (0,3 g, 1,498 mmol, 63,0% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco después de una purificación por cromatografía en columna (CombiFlash®, gradiente de ciclohexano / EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,59 (s, 4H), 3,43 (s, 2H), 1,22 (s, 2H), 1,19 (s, 4H), 0,99 (s, 12H). Los

datos de ^{13}C RMN; IR (cm^{-1}); y Espectrometría de masa fueron consistentes con los datos esperados para el compuesto obtenido. Descripción olfativa: Casi inodoro, fresco.

[00104] Evaluación de los compuestos *in vitro*:

Los compuestos fueron evaluados *in vitro* en células CHO-K1 que expresan el gen que codifica el canal iónico hTRPM8 (Tabla 1). La activación del canal es determinada mediante una medición fluorométrica del calcio extracelular utilizando FLUO-8. La actividad de los compuestos fue medida en relación a la icilina (un agonista de hTRPM8 conocido).

Tabla 1: Cribado *in vitro* primario de varios compuestos en hTRPM8.

Compuesto	Concentración(μM)	% activación vs icilina
Compuesto 1	156	199
Compuesto 2	109	26
Compuesto 3	104	99
Compuesto 4	101	39
Compuesto 5	96	176
Compuesto 6	104	32
Comparación 1°: Physcool TM	105	-2
Comparación 2°: WS-5 TM	105	73
Comparación 3°: WS-3 TM	119	76
Comparación 4°: <i>l</i> -isopulegol	123	51
Comparación 5°: <i>l</i> -mentol	114	78
Comparación 6°: lactato de mentilo	116	53

[00105] Los compuestos 1 a 6 fueron evaluados y mostraron ser activos en hTRPM8, y ciertos compuestos inventivos (1, 3 y 5) muestran mayores activaciones que las moléculas comparativas (PhyscoolTM, WS-5TM, WS-3TM, *l*-isopulegol, *l*-mentol, lactato de mentilo).

[00106] Los compuestos 1 a 40 fueron evaluados en hTRPM8 a 5 μM utilizando WS3 como el compuesto de referencia (Tabla 2).

Tabla 2: Cribado *in vitro* secundario de los compuestos en hTRPM8 a 5 μM contra WS-3.

Compuesto	Actividad*	Compuesto	Actividad*	Compuesto	Actividad*	Compuesto	Actividad*
1	99	11	3	21	-2	31	-2
2	3	12	1	22	13	32	4
3	94	13	1	23	4	33	1

4	-1	14	-1	24	3	34	21
5	16	15	-6	25	3	35	14
6	3	16	-1	26	3	36	6
7	0	17	1	27	40	37	65
8	6	18	3	28	5	38	8
9	0	19	10	29	26	39	16
10	10	20	4	30	71	40	8

*Actividad @5μM vs WS3 (%)

[00107] Se desarrolló una curva de respuesta para los compuestos 1, 3, 5 y 37 que hizo posible determinar los valores de EC50 (concentración efectiva máxima media) en hTRPM8 y compararlos con los valores de EC50 de los compuestos comparativos (Tabla 3). El compuesto 1 y el compuesto 3 tienen valores de EC50 menores que WS-3TM y similares a WS-5TM.

Tabla 3: Medición de EC50 en hTRPM8.

Molécula	EC50 (μM)
Compuesto 1	4,6
Compuesto 3	2,5
Compuesto 5	39
Compuesto 37	70
Comparación 1°: WS-5 TM	1
Comparación 2°: WS-3 TM	8

[00108] Evaluación de los compuestos *in vivo*:

Los compuestos inventivos 1, 2 y 5 fueron evaluados organolépticamente en agua quieta por un panel entrenado. El compuesto 1 particularmente demostró frescura en la boca con tanto un ataque como una buena persistencia. Se realizó una evaluación contra los compuestos comparativos WS-3TM y WS-5TM (FIG. 1). Estos compuestos inventivos aparentan comportarse similarmente a los compuestos comparativos. El análisis comparativo equimolar de algunos compuestos inventivos mostró un mejor rendimiento que PhyscoolTM (FIG. 2). Un análisis comparativo equimolar en un panel más grande y a lo largo de 10 min muestra que el Compuesto 1 tiene un efecto refrescante persistente similar al de Physcool® pero con una mayor intensidad (FIG. 3).

[00109] EJEMPLO 1: Goma de mascar

[00110] Se preparó una pasta de goma de mascar sin saborizar utilizando la siguiente formulación: Sorbitol (52,4% en peso), base de goma (30,0% en peso), jarabe de maltitol (7,0% en peso), glicerina (5,0% en peso), manitol (5,0% en peso), lecitina de soja (0,4% en peso), acesulfamo-K

(0,1% en peso), y aspartamo (0,1% en peso). La pasta fue entibiada 1-2 min utilizando un microondas para suavizar la mezcla. Después de añadir el agente refrescante (0,20% en peso del Compuesto 1), la pasta fue amasada para homogenizar el producto. Luego la pasta se extiende utilizando un laminador, se aplana a un grosor de 2 mm, y se la corta en pedazos rectangulares regulares (12 x 42 mm). Los pedazos de goma de mascar son empaquetados en bolsa de plástico y puestos 1 semana a temperatura ambiente para dejarlos estabilizarse. Muestras comparativas de goma de mascar (A - C) fueron también preparadas utilizando 0,26% en peso de PHYSCOOL™; 0,21% en peso de WS-3™; y 0,17% en peso de WS-23™, respectivamente.

[00111] Se llevó a cabo un protocolo de evaluación de goma de mascar por 6 panelistas entrenados, donde la goma de mascar fue masticada durante 10 min mientras su mantuvo la boca del panelista cerrada. La intensidad refrescante fue puntuada de 0 (no percibida) a 10 (muy intensa) a 5 seg, 15 seg, 30 seg, 45 seg, 1 min, 1,5 min, 2 min, y luego cada minuto hasta los 10 minutos. En promedio, el panelista encontró que la goma de mascar que comprende el Compuesto inventivo 1 tiene una mayor intensidad refrescante inicial y una duración más larga que la Muestra Comparativa A (PHYSCOOL™). El panelista también encontró que el Compuesto inventivo 1 provee una intensidad refrescante larga de hasta 10 minutos, similar a la provista por WS-3™ en el Ejemplo Comparativo B y WS-23™ en el Ejemplo Comparativo C.

[00112] Aunque la invención ha sido ilustrada mediante la descripción de una o más formas de realización de la misma, y aunque las formas de realización han sido descriptas con considerable detalle, no se pretende restringir ni limitar en modo alguno el alcance de las reivindicaciones anexas a dicho detalle. Ventajas y modificaciones adicionales serán evidentes para aquellos con conocimientos en la técnica. La invención en sus aspectos más amplios no se encuentra, por lo tanto, limitada a los detalles, producto representativo y/o método específicos y ejemplos mostrados y descriptos. Las varias características de formas de realización ejemplares descriptas en la presente pueden ser utilizadas en cualquier combinación. Por consiguiente, pueden hacerse desviaciones de tales detalles sin apartarse del alcance del concepto inventivo general.