

## COMPOSICIÓN

### Descripción de la Invención

La presente invención se relaciona con composiciones, en particular para su uso en formulaciones de fragancias, que comprenden un compuesto refrescante específico y un solvente, así como con el uso de la composición en una formulación de fragancia y un producto perfumado. Además, se relaciona con un producto perfumado que contiene las composiciones.

Los compuestos que proporcionan una sensación refrescante desempeñan un papel importante en la industria de los sabores y las fragancias, ya que generan una asociación con la frescura y la limpieza. Los compuestos refrescantes se usan ampliamente en diversos productos, tales como alimentos, productos de tabaco, bebidas, dentífricos, enjuagues bucales, pastas dentales y artículos de tocador. La sensación refrescante contribuye al atractivo y la aceptación de los productos de consumo.

La solicitud de patente WO2021074281A1 describe una nueva clase de compuestos químicos capaces de activar los canales iónicos TRPM8 (receptor potencial transitorio melastatina miembro 8, también conocido como Trp-p8 o MCR1), induciendo una sensación de frío. Una modalidad de la solicitud es la 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona. Es un compuesto refrescante muy potente a bajas

concentraciones, pero se presenta en estado sólido a temperatura ambiente, haciendo difícil su manipulación. No siempre es fácil incorporar sólidos a productos de consumo, que pueden ser líquidos o pastosos. Además, los ingredientes  
5 en polvo deben manipularse con precaución para evitar los riesgos asociados al polvo.

Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar compuestos refrescantes en una forma que sea conveniente y segura para su uso en procesos de formulación posteriores y  
10 que se mantenga estable en la forma durante un largo período de almacenamiento.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende:

- a) un compuesto refrescante potente,
- 15 b) y un solvente seleccionado del grupo que consiste de 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas de los mismos.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de la composición en formulaciones de fragancias.

20 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de fragancia que comprende la composición.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un producto perfumado que comprende la  
25 composición.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para incorporar un compuesto refrescante potente en un producto perfumado.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención,  
5 se proporciona un método para proporcionar una sensación refrescante a la piel en un producto perfumado.

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una solución del compuesto refrescante, que comprende la etapa de solubilizar  
10 el compuesto refrescante potente cristalizado en un solvente seleccionado del grupo que consiste de 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas de los mismos.

Algunas modalidades de cualquier aspecto de la presente invención pueden proporcionar una o más de las siguientes  
15 ventajas:

- manipulación más sencilla de los compuestos refrescantes potentes;
- prevención de la decoloración;
- soluciones estables;
- 20 • contribución olfativa particular de un solvente; y
- producto perfumado que proporciona sensaciones refrescantes adicionales.

Los detalles, ejemplos y preferencias proporcionados en relación con cualquiera de los aspectos mencionados de la  
25 presente invención se describirán en la presente y se aplicarán

por igual a todos los aspectos de la misma. Cualquier combinación de las modalidades, ejemplos y preferencias descritas en la presente, en todas sus posibles variaciones, está comprendida en la presente invención, a menos que se  
5 indique lo contrario o que el contexto la contradiga claramente.

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que los compuestos refrescantes potentes, presentes en estado sólido a temperatura ambiente, pueden  
10 proporcionarse en forma de una composición en solventes específicos para su incorporación en productos perfumados.

Así pues, en una primera modalidad de la presente invención, se proporciona una composición que comprende:

- a) un compuesto refrescante potente,
- 15 b) y un solvente seleccionado del grupo formado por 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas de los mismos.

Tal composición puede incorporarse fácilmente a un producto perfumado sin las desventajas de manipular sólidos. La composición puede mejorar y/o potenciar la frescura y  
20 limpieza del producto perfumado, y/o contribuir a su impresión olfativa de tal producto perfumado. Puede aportar una sensación refrescante a la piel gracias al producto perfumado en el que se incorpora, mientras que el solvente contribuye adicionalmente a la fragancia general del producto.

25 El 2-feniletanol (alcohol fenetílico, CAS No. 60-12-8) y

el fenoxietanol (2-fenoxietan-1-ol, CAS No. 122-99-6) no son solventes habituales en composiciones perfumadas, pero permiten disolver compuestos refrescantes potentes en cantidades relativamente altas, por ejemplo, por lo menos en 10% o más, por ejemplo, en por lo menos 20% o más, incluso hasta más de 25% en peso.

Las composiciones de los compuestos refrescantes potentes en los solventes de acuerdo con la invención tienen una coloración amarillo pálido, aceptable en muchas aplicaciones. Además, las composiciones son estables durante el almacenamiento, sin presentar precipitación durante por lo menos dos meses a 21°C.

Los solventes tienen un ligero pero perceptible aroma floral, que no siempre es deseable para todas las aplicaciones. Sin embargo, el aroma es muy versátil y se integra bien con diferentes tipos de fragancias, por ejemplo, en composiciones florales, balsámicas, orientales, musgosas, herbáceas o "aldehídicas modernas". Su uso es sencillo en una amplia gama de aplicaciones. En una modalidad específica, puede contribuir a la concentración de la fragancia, minimizando la cantidad de solvente inodoro necesaria en la composición.

Por ejemplo, el potente compuesto refrescante se selecciona de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona y N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida.

Ambos compuestos refrescantes son sólidos, por lo que una composición de tal compuesto, de acuerdo con la presente invención, permite una manipulación más fácil.

La 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-  
5 1-il)butan-1-ona tiene dos estereocentros y existe en forma de diferentes enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o mezclas de los mismos. La composición de la presente invención puede comprender una mezcla isomérica del potente compuesto refrescante. Alternativamente, se puede usar un isómero  
10 individual o un grupo de diastereómeros, por ejemplo, (2R)-2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona.

Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención comprende (a) 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona y (b) 2-feniletanol.  
15

Por ejemplo, el compuesto refrescante potente está presente en por lo menos 1% o más en peso de la composición total, o en por lo menos 5% o más en peso de la composición total, o en por lo menos 10% o más en peso de la composición total, o en por lo menos 15% o más en peso de la composición total, o en por lo menos 20% o más en peso de la composición total, o en por lo menos 25% o más en peso de la composición total.  
20

Por ejemplo, la relación en peso del compuesto refrescante potente (a) con respecto al solvente (b), como se describió  
25

anteriormente, es de 1:3 a 1:99.

Por ejemplo, la relación en peso de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona con respecto al 2-feniletanol es de 1:3 a 1:99. Por ejemplo, puede ser 1:4, 1:10, 1:25, 1:50, 1:75, 1:80, 1:90 o 1:95.

Por ejemplo, la relación en peso de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona a fenoxietanol varía de 1:3 a 1:99. Por ejemplo, es de 1:4, o 1:10, o 1:25, o 1:50, o 1:75, o 1:80, o 1:90 o 1:95.

Por ejemplo, la proporción en peso de N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida con respecto al 2-feniletanol es de 1:3 a 1:99. Por ejemplo, es de 1:4, o 1:10, o 1:25, o 1:50, o 1:75, o 1:80, o 1:90 o 1:95.

Por ejemplo, la composición comprende, consiste esencialmente de, o consiste de: (a) 1-25% en peso del compuesto refrescante potente de acuerdo con la fórmula (I), y (b) 75%-99% en peso de un solvente seleccionado del grupo que consiste de 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas de los mismos, en relación con el peso total de la composición, siempre que (a) y (b) sumen 100% en peso.

Muchos otros solventes típicos usados en perfumería no son adecuados para compuestos refrescantes tan potentes. Su solubilidad es baja (por ejemplo, menor a 5% para 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona en DPG, citrato de trietilo y miristato de isopropilo), la

solución muestra una coloración intensa (por ejemplo, en ácido láctico), no es estable (por ejemplo, en benzoato de bencilo y butilenglicol) o, simplemente, no se usan en aplicaciones de perfumería.

5        En otra modalidad de la presente invención, se proporciona el uso de la composición descrita anteriormente en formulaciones de fragancias. Esta composición se puede mezclar fácilmente con otros ingredientes, por ejemplo, con por lo menos un compuesto aromático y/u otro compuesto refrescante,  
10 y/o una base de producto para proporcionar una impresión olfativa junto con un efecto refrescante.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una formulación de fragancia que comprende la composición descrita anteriormente, la cual además incluye por  
15 lo menos un compuesto aromático. La composición puede usarse tal cual, pero en otro ejemplo, comprende por lo menos uno o más compuestos aromáticos.

Por ejemplo, los compuestos aromáticos se seleccionan del grupo que consiste de Hedione (CAS: 24851-98-7), linalol (CAS:  
20 78-70-6), Iso E Super (CAS: 54464-57-2), cis-3-hexenol, dihidromircenol (CAS: 18479-58-8), acetato de bencilo, citronelol (CAS: 106-22-9), Tricyclal (CAS: 68039-49-6), Peach Pure (CAS: 104-67-6), acetato de linalilo, acetato de estiralilo (CAS: 93-92-5), cumarina (CAS: 91-64-5), Agrumex  
25 (CAS: 20298-69-5), Galaxolide (CAS: 1222-05-5), etilvainillina

(CAS: 121-32-4), acetato de cis-3-hexenilo, brasilato de etileno (CAS: 105-95-3), aldehído hexilcinámico (CAS: 101-86-0), vainillina (CAS: 121-33-5), Ambrofix (CAS: 6790-58-5), beta-ionona (CAS: 79-77-6) y gamma-decalactona (CAS: 706-14-5 9).

Otros compuestos de fragancia que pueden estar presentes en la formulación de la fragancia, junto con la composición de acuerdo con la invención, se describen, por ejemplo, en "Perfume and Flavor Chemicals", S. Arctander, Ed., Vol. I y 10 II, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA, 2003, e incluyen compuestos de fragancia de origen natural o sintético y aceites esenciales.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona una formulación de fragancia que comprende la composición 15 descrita anteriormente, la cual incluye además un compuesto refrescante. Este compuesto refrescante puede potenciar o modificar el efecto refrescante y la impresión olfativa proporcionada.

Por ejemplo, el compuesto refrescante adicional puede 20 seleccionarse del grupo que consiste de: 2-(4-etilfenoxi)-N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida, 2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexan-1-carboxamida (incluyendo (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexan-1-carboxamida), N-(4-(cianometil)fenil)-2- 25 isopropil-5-metilciclohexan-carboxamida (incluyendo

(1R,2S,5R)-N-(4-(cianometil)fenil)-2-isopropil-5-metilciclohexan-carboxamida), N-etil-p-mentan-3-carboxamida, (2-isopropil-5-metilciclohexan-1-carbonil)glicinato de etilo, 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutanamida, N-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-isopropil-5-metilciclohexan-1-carboxamida (incluyendo rac-(1R,2S,5R)-N-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-isopropil-5-metilciclohexan-1-carboxamida), 2-hidroxiopropanoato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo, N-(2-hidroxi-2-feniletil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexan-1-carboxamida, mentol (por ejemplo, en forma de aceite de menta piperita y/o aceite de hierbabuena), mentona, lactato de mentilo, acetal de mentona glicerol, 3-(1-mentoxi)-propan-1,2-diol, p-mentan-3,8-diol, isopulegol, succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, o-mentilglicerol, N,N-dimetilsuccinamato de mentilo, 2-(sec-butil)ciclohexan-1-ona, 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N,N-difenilacrilamida, 4-(2-(4-alil-2,6-dimetoxifenoxi)-1-etoxipropil)-2-metoxifenol, 4-(2-(4-alil-2,6-dimetoxifenoxi)-1-((2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)propil)-2-metoxifenol (incluyendo 4-(2-(4-alil-2,6-dimetoxifenoxi)-1-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)propil)-2-metoxifenol y 4-(2-(4-alil-2,6-dimetoxifenoxi)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)propil)-2-metoxifenol), N-(2-hidroxi-2-feniletil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexan-1-carboxamida, N-(4-(cianometil)fenil)-2-isopropil-5,5-

dimetilciclohexancarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-isopropil-5,5-dimetilciclohexanocarboxamida.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un producto de fragancia que comprende una base y la  
5 composición descrita anteriormente, o la formulación de fragancia descrita anteriormente.

Por ejemplo, el producto perfumado puede seleccionarse del grupo que comprende productos para el cuidado de la ropa y el cuidado personal.

10 Ejemplos típicos de productos para el cuidado de la ropa son detergentes ácidos, alcalinos o neutros, refrescantes textiles, productos para planchar, detergentes líquidos, detergentes en polvo, pretratamientos para la ropa, suavizantes, toallitas para la ropa, jabones, pastillas de  
15 detergente y otros. Por ejemplo, los productos para el cuidado de la ropa están destinados para su uso en países o regiones con altas temperaturas.

Ejemplos típicos de productos para el cuidado personal son productos para el cuidado corporal, productos para el  
20 cuidado del cabello o productos cosméticos, en particular cremas y lociones, jabones, geles de baño, geles de ducha, cremas y lociones depilatorias, cremas y lociones para después del afeitado, cremas y lociones bronceadoras, productos para el cuidado del cabello, tal como champú y acondicionador (en  
25 forma líquida o sólida), champú en seco, lacas para el cabello,

desodorantes, antitranspirantes y productos cosméticos decorativos.

Por ejemplo, el producto perfumado comprende la composición descrita anteriormente en una proporción que proporciona un  
5 efecto refrescante. El efecto refrescante se logra al aplicar el producto perfumado directamente sobre la piel. Alternativamente, el efecto refrescante se logra al poner en contacto con la piel un tejido tratado con el producto perfumado.

Por ejemplo, el compuesto refrescante potente se encuentra  
10 en una concentración de por lo menos 10 ppm en el producto perfumado, por ejemplo, en 20 ppm, 50 ppm, 100 ppm o más. Suponiendo una composición de la presente invención que tiene 25% en peso del compuesto refrescante potente, la composición se encuentra en una concentración de por lo menos 40 ppm en el  
15 producto perfumado, por ejemplo, en 80 ppm, 200 ppm, 400 ppm o más. Suponiendo una composición de la presente invención con 10% en peso del compuesto refrescante potente, la composición está comprendida en por lo menos 100 ppm en el producto perfumado, por ejemplo en 200 ppm, 500 ppm, 1,000 ppm o más.

20 En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para incorporar un compuesto refrescante potente en un producto perfumado, que comprende:

a) la mezcla del compuesto refrescante potente, o una sal o solvato del mismo, con un solvente seleccionado del grupo  
25 que consiste de 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas

de los mismos; y

b) la adición de la composición resultante al producto perfumado.

Por ejemplo, se proporciona un método en el que el  
5 compuesto refrescante potente se selecciona de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona y N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida. Por ejemplo, el método para proporcionar una sensación refrescante a la piel en un producto perfumado  
10 consiste en agregar a la base del producto una proporción de la composición descrita anteriormente que proporcione el efecto. Por ejemplo, se puede lograr un efecto refrescante con por lo menos 10 ppm, por ejemplo, 20 ppm, 50 ppm, 100 ppm o más del compuesto refrescante potente en el producto perfumado.  
15 Dependiendo de la concentración de la composición (hasta 25% en peso), se puede determinar la proporción de la composición en el producto perfumado; por ejemplo, 0.004% de la composición del producto perfumado o más.

Como se usa en la presente, "base del producto" se refiere  
20 a una composición para su uso como producto de consumo con el fin de cumplir funciones específicas, como limpiar, suavizar, cuidar, etc.

Debido a la alta potencia del compuesto refrescante y a las dificultades para manipular materiales sólidos, estos  
25 compuestos deben suministrarse en forma de soluciones, en

particular en un solvente adecuado para productos de consumo perfumados. Se sabe que, por ejemplo, el compuesto refrescante potente 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona puede formar diferentes polimorfos (estructuras cristalinas tridimensionales), que pueden presentar distintas propiedades físicas, por ejemplo, la solubilidad, debido a sus diferentes estructuras cristalinas tridimensionales.

La 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona se puede obtener en forma de cristal con la estructura descrita en el ejemplo 3. Este polimorfo presenta baja solubilidad en los solventes más comunes adecuados para productos de consumo perfumados, probablemente debido a la alta estabilidad de su forma cristalina. Por lo tanto, es necesario solubilizar el compuesto refrescante potente para poder disponerlo en solución.

En general, no es posible predecir si un compuesto orgánico particular formará diferentes formas cristalinas, ni qué estructura y propiedades podría tener cada forma cristalina. Se encontró que el polimorfo más estable de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona se ha obtenido por recristalización. Se caracteriza por picos principales en su patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación K-alfa de cobre, en ángulos 2-theta de 9.53, 11.61, 12.90, 14.28, 14.51, 17.10,

19.15, 19.41, 19.56, 19.88, 20.70, 21.03, 22.61, 27.07 y 28.81 grados. El polimorfo requiere solventes específicos, por ejemplo, 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico o mezclas de los mismos, para disolverse.

5        En un ejemplo de la presente invención, se proporciona una forma cristalina del potente compuesto refrigerante 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona, caracterizado por los picos principales en su patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante  
10 radiación K-alfa de cobre, como se muestra en el ejemplo 3. Asimismo, se proporciona una solución del polimorfo en 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico o mezclas de los mismos. También se proporciona un método para preparar una solución  
15 solubilizar el compuesto refrescante cristalizado en un solvente seleccionado del grupo formado por 2-feniletanol, alcohol fenoxietílico y mezclas de los mismos.

La invención se describe a continuación con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Estos ejemplos son solo  
20 a título ilustrativo y se entiende que un experto en la técnica puede realizar variaciones y modificaciones.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Determinaciones de la solubilidad

Las concentraciones (en % en peso) del compuesto  
25 refrescante potente en el solvente seleccionado para la

determinación de la solubilidad fueron 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2.5% y 1%. La solubilidad del compuesto refrescante potente se determinó colocando el compuesto (100 mg) en una ampolleta y adicionando la cantidad adecuada de solvente para alcanzar la concentración a determinar (por ejemplo, 300 mg de solvente para una solubilidad de 25% en peso). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora para facilitar la disolución y, posteriormente, se dejó reposar a temperatura ambiente (21°C) durante 16 horas. La inspección visual de la mezcla después de este periodo determinado si la solución fue transparente o si se había formado un precipitado. La ampolleta después se refrigeró a 4°C durante 20 h luego se volvió a colocar a 21°C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas antes de inspeccionarse nuevamente para la solubilidad. Las mezclas después se mantuvieron durante 2 meses a 21°C para observar cualquier precipitación o decoloración a largo plazo. Las tablas que aparecen a continuación muestran la concentración máxima observada que permaneció en solución a 21°C incluso después de un ciclo de refrigeración como el descrito anteriormente.

| <b>Solventes para 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona</b> | <b>Concentración máxima observada a 21°C</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| DIPROPILENGLICOL                                                                            | 5%                                           |
| BENZOATO DE BENCILO                                                                         | <5%                                          |

|    |                                                                                 |                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 5  | 1,2-PENTANDIOL (VERDE DE PENTIOL)                                               | 5%                                    |
|    | BUTILENGLICOL                                                                   | <2.5%                                 |
|    | CSO (CAS: 8001-79-4)                                                            | <1%                                   |
|    | PEA (2-FENIL ETANOL)                                                            | 25%                                   |
|    | ACETATO DE BENCILO                                                              | 5%                                    |
| 10 | DOWANOL DPMA                                                                    | <2.5%                                 |
|    | HEDIONE                                                                         | 2.5%                                  |
|    | 2-METILBUTIRATO DE ETILO                                                        | <1%                                   |
|    | ALCOHOL FENOXI ETÍLICO                                                          | 25%                                   |
|    | ADIPATO DE DIOCTILO                                                             | <1%                                   |
| 15 | DOWANOL DPM GLICOL METIL ÉTER                                                   | 5%                                    |
|    | DOWANOL PNB                                                                     | 5%                                    |
|    | METIL-3-METOXI-3-BUTANOL                                                        | 5%                                    |
|    | DIPROPILENGLICOL METIL ÉTER                                                     | <1%                                   |
|    | DOWANOL TPM GLICOL ÉTER                                                         | <1%                                   |
| 20 | Solventes para N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida | Concentración máxima observada a 21°C |
|    | PEA (2-FENIL ETANOL)                                                            | 25%                                   |
|    | ALCOHOL FENOXI ETÍLICO                                                          | 25%                                   |

#### Ejemplo 2: Aplicación en un producto de consumo perfumado

Se preparó una solución de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona al 20% en peso en 2-feniletanol, de acuerdo con el Ejemplo 1, y se denominó

25 "solución de compuesto refrescante potente". Esta solución se

incorporó posteriormente mezclándola con una formulación de fragancia de acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación.

|    |                                                    |             |                |
|----|----------------------------------------------------|-------------|----------------|
| 5  | Nombre del compuesto                               | No. CAS     | Partes en peso |
|    | Decanal                                            | 112-31-2    | 0.4            |
|    | Undecanal                                          | 112-44-7    | 1.6            |
|    | Dodecanal                                          | 112-54-9    | 2              |
|    | Propionato de alil ciclohexilo                     | 2705-87-5   | 0.3            |
| 10 | Acetato de bencilo                                 | 140-11-4    | 11             |
|    | Acetato de 4-terc-butilciclohexilo                 | 32210-23-4  | 9              |
|    | Citronelol                                         | 106-22-9    | 12             |
|    | beta-Damascenona                                   | 23696-85-7  | 0.3            |
| 15 | Etilvainillina                                     | 121-32-4    | 0.2            |
|    | Eugenol                                            | 97-53-0     | 1.5            |
|    | Gardenol                                           | 93-92-5     | 1.5            |
|    | Geraniol                                           | 106-24-1    | 9              |
|    | Salicilato de hexilo                               | 6259-76-3   | 12.5           |
| 20 | Jasmacyclene                                       | 54830-99-8  | 6              |
|    | Nombre del compuesto                               | CAS No.     | Partes en peso |
| 25 | [(1R,2S)-1-metil-2-[[ (1R,3S,5S)-1,2,2-trimetil-3- | 198404-98-7 | 1.5            |

|    |                                                                  |                          |     |
|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|
| 5  | biciclo[3.1.0]hexanil]metil]ciclopropil]<br>metanol (10% en DPG) |                          |     |
|    | 3,7-dimetilnona-2,6-dienonitrilo                                 | 61792-11-8               | 0.5 |
|    | Linalool sintético                                               | 78-70-6                  | 8   |
|    | 2-metilpentanoato de etilo                                       | 39255-32-8               | 0.3 |
|    | non-2-inoato de metilo                                           | 111-80-8                 | 0.1 |
| 10 | 2-[2-(4-metil-1-ciclohex-3-enil)propil]ciclopentan-1-ona         | 95962-14-4               | 0.3 |
|    | 2-ciclohexiliden-2-fenilacetónitrilo                             | 10461-98-0               | 2   |
|    | Alcohol fenil etílico                                            | 60-12-8                  | 10  |
|    | 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona                                    | 5471-51-2                | 0.2 |
| 15 | Rosyrane Super (10% en DPG)                                      | 60335-74-2<br>60335-71-9 | 0.7 |
|    | 1-(ciclopropilmetil)-4-metoxibenceno                             | 16510-27-3               | 0.3 |
|    | (E)-4-metildec-3-en-5-ol                                         | 81782-77-6               | 3   |
| 20 | Dipropilenglicol                                                 | 25265-71-8               | 2.3 |
|    | <b>Solución de compuesto refrescante potente (20%)</b>           |                          | 3.5 |
|    |                                                                  |                          |     |
|    | Total                                                            |                          | 100 |

25 La formulación de fragancia resultante se incorporó a una

barra de jabón de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se adquirió una base de jabón "Palmosalt N 3021" (fideos) de KLK OLEO (Malasia) con las siguientes especificaciones:

Ingredientes: Palmitato de sodio, palmiste sódico, agua,  
5 glicerina, cloruro de sodio, ácido etidróico, hidróxido de sodio.

Materia grasa total: 79-82%

Humedad: 10-13%

Alcalino libre como NaOH: 0.01-0.05%

10 Glicerina: 0.2-0.4%

Conservadores: presentes

Se colocaron 99 g de esta base de jabón en un vaso de precipitados de acero inoxidable y se combinaron con 1 g de la formulación de fragancia preparada anteriormente, que contiene  
15 la solución del compuesto refrescante potente. La mezcla se agitó con una espátula metálica grande hasta que la formulación de fragancia fue completamente absorbida por la base de jabón. La mezcla se introdujo en el embudo de un extrusor de jabón, empujándola con un mortero de plástico y recogiendo la  
20 preparación en un vaso de precipitados. El material obtenido se volvió a introducir en el extrusor y el proceso se repitió tres veces para lograr una distribución satisfactoria de la fragancia en la base y una consistencia homogénea en la pastilla de jabón. La pastilla final se cortó en cuatro trozos  
25 de aproximadamente 25 g cada uno.

Alternativamente, la solución del compuesto refrescante potente puede adicionarse directamente a la aplicación, por ejemplo, junto con el resto del perfume, sin mezclarlos previamente.

5        La pastilla de jabón resultante se usó por tres panelistas para lavarse las manos y los antebrazos, y se comparó con un jabón elaborado siguiendo el mismo procedimiento, pero omitiendo la solución del compuesto refrescante potente de la fragancia y sustituyéndola por 2-feniletanol. Durante su uso,  
10    ambos jabones presentaron una fragancia agradable, refrescante, floral, rosada y aldehídica. Se observó que el jabón que contiene la solución del compuesto refrescante potente proporcionó una sensación de frescor muy perceptible y duradera en la piel hasta 15 minutos después de su uso, sin  
15    sensación de ardor ni hormigueo. Por el contrario, la pastilla de jabón sin la solución del compuesto refrescante potente no produjo ningún efecto refrescante.

Ejemplo 3: Cristalización de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona y determinación del  
20 polimorfismo mediante difracción de rayos X de polvo (DRX)

Una muestra de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona, obtenida, por ejemplo, como se describe en WO2021074281A1, se recrystalizó disolviéndola en acetato de etilo caliente (o una solución de éster similar) y  
25    luego enfriándolo para obtener el material en la forma

polimórfica deseada como agujas blancas. El polvo obtenido se analizó mediante difracción de rayos X de polvo (usando radiación K-alfa de cobre) y se caracteriza por el espectro de la **Figura 1** con los picos característicos que se enumeran a continuación:

| 2Theta  | Intensidad<br>relativa | 2Theta  | Intensidad<br>relativa |
|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 8.8522  | 6.96                   | 28.0189 | 6.21                   |
| 9.527   | 61.35                  | 28.8147 | 26.72                  |
| 11.6101 | 82.77                  | 29.7968 | 11.77                  |
| 12.4085 | 7.58                   | 30.0239 | 9.61                   |
| 12.899  | 98.28                  | 30.7721 | 3.36                   |
| 14.2804 | 43.11                  | 32.0505 | 12.76                  |
| 14.5113 | 100                    | 33.5525 | 5                      |
| 15.9116 | 3.87                   | 33.9597 | 6.13                   |
| 16.7692 | 3.02                   | 35.0331 | 5.45                   |
| 17.1047 | 41.01                  | 36.4533 | 4.72                   |
| 17.3924 | 7.72                   | 37.0073 | 4.5                    |
| 17.8055 | 7.35                   | 38.358  | 4.54                   |
| 17.9574 | 12.81                  | 38.8885 | 3.26                   |
| 18.3927 | 9.16                   | 39.4469 | 3.99                   |
| 19.1547 | 51.9                   | 39.7332 | 3.13                   |
| 19.4145 | 22.52                  | 40.4728 | 3.22                   |

|    |         |                        |         |                        |
|----|---------|------------------------|---------|------------------------|
|    | 2Theta  | Intensidad<br>relativa | 2Theta  | Intensidad<br>relativa |
|    | 19.5603 | 61.14                  | 41.8726 | 2.73                   |
|    | 19.8827 | 34.81                  | 42.4984 | 3.03                   |
| 5  | 20.6997 | 87.99                  | 44.0667 | 6.96                   |
|    | 21.0309 | 35.46                  | 45.4719 | 3.27                   |
|    | 21.9528 | 3.99                   | 46.1805 | 2.64                   |
|    | 22.3596 | 6.03                   | 47.1681 | 2.81                   |
|    | 22.6156 | 39.85                  | 47.6317 | 2.73                   |
| 10 | 23.9784 | 2.73                   | 48.3671 | 3.36                   |
|    | 25.1129 | 10.83                  |         |                        |
|    | 25.6968 | 7.4                    |         |                        |
|    | 25.9999 | 5                      |         |                        |
|    | 26.6129 | 8.01                   |         |                        |
| 15 | 26.8651 | 7.91                   |         |                        |
|    | 27.0671 | 45.24                  |         |                        |
|    | 27.7706 | 7.1                    |         |                        |

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor  
 método conocido por la solicitante para llevar a la práctica  
 la citada invención, es el que resulta claro de la presente  
 descripción de la invención.