



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103796535 B

(45)授权公告日 2016.09.28

(21)申请号 201280042619.8

(22)申请日 2012.08.31

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103796535 A

(43)申请公布日 2014.05.14

(30)优先权数据
61/530,222 2011.09.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.02.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/053290 2012.08.31

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/033501 EN 2013.03.07

(73)专利权人 高砂国际有限公司(美国)

地址 美国新泽西州

(72)发明人 L·J·隆巴尔多 M·E·兰金
J·M·费雷拉 J·B·塔尔塔利亚
J·D·扎诺内 A·曼科

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.
C07C 403/00(2006.01)
C07C 231/08(2006.01)
A23L 2/56(2006.01)

审查员 严陇兵

权利要求书2页 说明书26页

(54)发明名称

新的取代的环己烷化合物

(57)摘要

本发明公开的主题涉及式I、式II和式III的新的化合物及其立体异构体,和包括所述新的化合物的风味组合物。

1. 一种化合物或其立体异构体,所述化合物选自由以下化合物组成的组:N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺基)乙酸酯、N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺和N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

4. 一种化合物或其立体异构体,所述化合物选自由以下化合物组成的组:4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸、5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯和5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯。

5. 一种化合物或其立体异构体,所述化合物选自由2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸和N-异丁基-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺组成的组。

6. 一种风味组合物,其包括0.0001重量%至99重量%的根据权利要求1所述的化合物。

7. 根据权利要求6所述的风味组合物,其中所述化合物以0.001重量%至50重量%的量存在于所述风味组合物中。

8. 根据权利要求6所述的风味组合物,其中所述化合物以0.01重量%至20重量%的量存在于所述风味组合物中。

9. 根据权利要求6所述的风味组合物,其进一步包括至少一种感觉唤起材料。

10. 根据权利要求9所述的风味组合物,其中所述至少一种感觉唤起材料选自由温热成分、清凉成分、颤动型成分和它们的组合组成的组。

11. 一种风味组合物,其包括0.0001重量%至99重量%的根据权利要求4所述的化合物。

12. 根据权利要求11所述的风味组合物,其中所述化合物以0.001重量%至50重量%的量存在于所述风味组合物中。

13. 根据权利要求11所述的风味组合物,其中所述化合物以0.01重量%至20重量%的量存在于所述风味组合物中。

14. 根据权利要求11所述的风味组合物,其进一步包括至少一种感觉唤起材料。

15. 根据权利要求14所述的风味组合物,其中所述至少一种感觉唤起材料选自由温热成分、清凉成分、颤动型成分和它们的组合组成的组。

16. 一种风味组合物,其包括0.0001重量%至99重量%的根据权利要求5所述的化合物。

17. 根据权利要求16所述的风味组合物,其中所述化合物以0.001重量%至50重量%的量存在于所述风味组合物中。

18. 根据权利要求16所述的风味组合物,其中所述化合物以0.01重量%至20重量%的量存在于所述风味组合物中。

-
19. 根据权利要求16所述的风味组合物,其进一步包括至少一种感觉唤起材料。
 20. 根据权利要求19所述的风味组合物,其中所述至少一种感觉唤起材料选自由温热成分、清凉成分、颤动型成分和它们的组合组成的组。

新的取代的环己烷化合物

[0001] 优先权要求

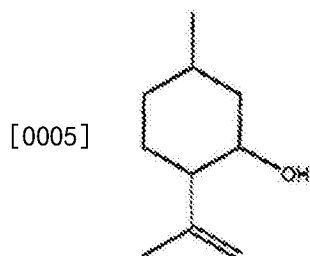
[0002] 本申请根据35U.S.C.§119要求2011年9月1日提交的美国申请序列号61/530,222的优先权,将其公开内容全部引入以作参考。

技术领域

[0003] 本发明公开的主题涉及式I、式II和式III的新的化合物及其立体异构体。此外,本发明公开的主题涉及包括所述新的化合物的风味组合物。

背景技术

[0004] 本发明公开的主题公开了一系列衍生自如下所示的通常已知为异蒲勒醇(isopulegol)的5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己醇的新的化合物。



[0006] 异蒲勒醇已经用于香精香料工业的多种消费品中,参见美国专利号5,773,410和6,328,982;美国公开号2010/0234260;和日本专利号JP6065023。

[0007] 已知已经引入1-甲基-4-异丙烯基环己烷的异蒲勒醇的特定衍生物具有多种感觉属性(sensory attribute)。例如,国际专利公开号W02009/123355公开了大量提供延长的清凉效果的化合物,其包括各种异蒲勒碳酸酯(isopulegyl carbonate)。国际专利公开号W02005/023749公开了各种异蒲勒碳酸酯及其制造方法。国际专利公开号W02005/115325公开了薄荷基多醚和异蒲勒多醚两者,其提供清凉效果。德国专利号DE2115130公开了各种脂族和芳族异蒲勒酯及其在香料应用中的用途。美国专利公开号2012/0165559公开了对皮肤或粘膜具有生理影响特别是清凉或温热的化合物。此外,已经公开了通常已知为薄荷醇(menthol)的5-甲基-2-异丙基-环己醇的衍生物的实例具有变化的感觉属性。参见Watson et al., J. Soc. Cosmet. Chem. (1978); 29:185-200; Furrer et al., Chem. Percept. (2008); 1:119-126; 美国专利号4,150,052; 4,459,425; 6,884,906; 和国际专利公开号: W02005/049553; W02005/097735; W02007/100450; 和W02010/019730。

[0008] 已认识到:在本领域已知赋予目标物的皮肤如口腔或鼻腔或其它局部区域以感官效果的材料(例如,清凉剂、温热剂,和/或颤动(tingling)剂)的组合。例如,美国专利号6,328,982公开了清凉感组合物,其包括清凉成分和温热成分,例如香兰基丁醚。美国专利号6,780,443, 6,890,567和6,899,901公开了包括温热成分、清凉成分和颤动成分的组合。美国专利号6,673,844和6,838,106公开了温热组合物,其包括清凉成分和特定化合物。

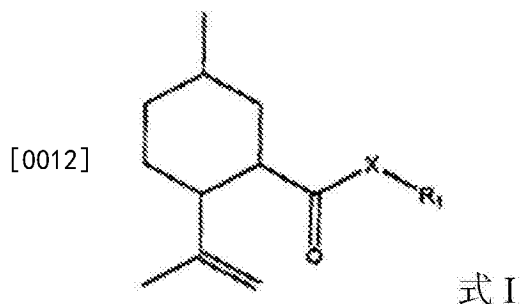
[0009] 在本领域对于具有良好的感官性能和感觉性能的新的风味和香料组分的新的制

备仍存在实际利益和需求。本发明公开的主题提供了一种通过在羟基官能团处诱发各种化学反应而具有期望的感觉性能的此类衍生自异蒲勒醇的化合物的开发的途径。

发明内容

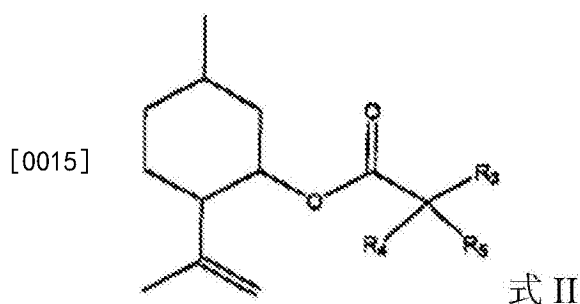
[0010] 本发明公开的主题提供式I、II和III的新的化合物或其立体异构体。本发明公开的主题还公开包括这些化合物的风味组合物。

[0011] 在一个实施方案中,本发明公开的主题提供一种式I的化合物或其立体异构体,



[0013] 其中X为O或N-R₂,且其中R₁和R₂选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组。在某些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。在一些实施方案中,所述化合物选自由以下化合物组成的组:N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺基)乙酸酯、N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺和N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。在一个特定实施方案中,所述化合物是N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。在另一实施方案中,所述化合物是N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

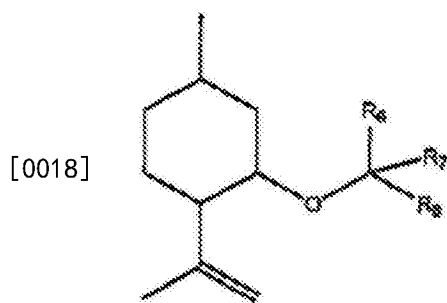
[0014] 在另一实施方案中,本发明公开的主题提供一种式II的化合物或其立体异构体,



[0016] 其中R₃、R₄和R₅选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组,且其中当R₃和R₄均为H时,R₅不是H、C₁-C₁₀脂族基团或C₁-C₁₀芳族基团。在某些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。在某些实施方案中,所述化合物选自由以下化合物组成的组:4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸、5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-

氧代丁酸酯和5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯。

[0017] 在一个实施方案中,本发明公开的主题提供一种式III的化合物或其立体异构体,



[0019] 其中R₆、R₇和R₈选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组,且其中当R₆和R₇均为H时,R₈不是多醚。在一些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。在一些实施方案中,所述化合物选自由2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸和N-异丁基-2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺组成的组。

[0020] 在一个实施方案中,本发明公开的主题提供一种风味组合物,其包括约0.0001重量%至约99重量%式I的化合物或其立体异构体。在一个实施方案中,本发明公开的主题提供一种风味组合物,其包括约0.0001重量%至约99重量%式II的化合物或其立体异构体。在一个实施方案中,本发明公开的主题提供一种风味组合物,其包括约0.0001重量%至约99重量%式III的化合物或其立体异构体。

[0021] 在一个实施方案中,式I、II或III的化合物以约0.001重量%至约50重量%的量存在于风味组合物中。在另一实施方案中,式I、II或III的化合物以约0.01重量%至约20重量%的量存在于风味组合物中。在一个实施方案中,风味组合物进一步包括至少一种感觉唤起材料。在一些实施方案中,感觉唤起材料选自由温热成分、清凉成分、颤动型成分和它们的组合组成的组。

具体实施方式

[0022] 本发明公开的主题提供式I、II和III的新的化合物及其立体异构体。本发明公开的主题还公开包括这些化合物的风味组合物。

[0023] A定义

[0024] 除非另外说明,在本说明书中提出的定义中所提供的实例是不包括所有的。它们包括但不限于列出的实例。

[0025] 本文中所使用的术语“异构体”是指具有相同的分子式但是原子的排列和构造不同的不同化合物。还如在本文中所使用的,术语“光学异构体”或“立体异构体”是指对于本发明公开的主题的给定化合物可以存在的任何各种立体异构构型并且包括几何异构体。可以理解取代基可以连接在碳原子的手性中心处。因此,本发明公开的主题包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋体。如在本文中所使用的,术语“对映异构体”是指作为彼此的不能重叠的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。该术语在适当的情况下用于表示外消旋混合物。如在本文中所使用的,术语“非对映异构体”是指具有至少两个不对称原子、但不是彼此的镜像的立体异构体。根据Cahn-Ingold-

Prelog R-S体系规定绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时,在各个手性碳处的立体化学可以通过R或S来规定。绝对构型未知的拆分的化合物(resolved compound)可以根据它们使得在钠D线的波长处的平面偏振光的旋转方向(右旋或左旋)而表示为(+)或(-)。本发明公开的主题的化合物包含一个或多个不对称中心并且由此产生对映异构体、非对映异构体和可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本发明公开的主题意欲包括所有这样的可能的异构体,其包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子(chiral synthon)或手性试剂来制备,或者使用常规技术来拆分。如果化合物包含双键,取代基可以为E或Z构型。如果化合物包含双取代的环烷基,环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。还意欲包含所有的互变异构形式。

[0026] 如在本文中所使用的,“烷基”包括具有指定碳原子数的支链、环状和直链饱和脂肪族烃基。例如,C₁₋₆烷基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基和2-甲基戊基。

[0027] 如在本文中所使用的,“烯基”是指通过从母系烯烃的单个碳原子去除一个氢原子而产生的具有至少一个碳-碳双键的不饱和的支链、直链或环状一价烃基基团(radical)。所述基团(radical)可以为一个或多个双键的顺式或反式构型。烯基的实例包括但不限于乙烯基,丙烯基诸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、丙-2-烯-2-基,环丙-1-烯-1-基;环丙-2-烯-1-基;丁烯诸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基。

[0028] 如在本文中所使用的,“芳基”是指任何稳定的6,7,8,9,10,11,12,13或14员单环、双环或三环环,其中如果存在多于一个环时,至少一个环是芳环。芳基的实例包括但不限于苄基、苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、二氢茚基、金刚烷基、菲基和四氢化萘基。

[0029] 如在本文中所使用的,“炔基”是指通过从母系炔烃的单个碳原子去除一个氢原子而衍生的具有至少一个碳-碳叁键的不饱和的支链、直链或环状一价烃基。炔的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基和炔丙基等。

[0030] 如在本文中所使用的,术语“脂肪烃”包含上述定义的烷基、烯基和炔基。

[0031] 如在本文中所使用的,“羧基”是指-COOH基团。

[0032] 如在本文中所使用的,“烷氧羰基”是指-COO-烷基,其中“烷基”如上述定义。

[0033] 如在本文中所使用的,“羧酰胺基”是指-C(=O)N-基团。

[0034] 如在本文中所使用的,“烷氧基”是指烷基-O-基团,其中“烷基”如上述定义。

[0035] 如在本文中所使用的,术语“芳香族”是指由于共轭双键而具有离域电子的部分,其可以形成环(如芳基部分)。

[0036] 如在本文中所使用的,术语“羟基”是指-OH基团。

[0037] 如在本文中所使用的,术语“腈基”是指-C≡N基团。

[0038] 如在本文中所使用的,术语“卤素”或“卤代”是指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0039] 如在本文中所使用的,“杂芳基”是指包括碳原子、氢原子和一个或多个杂原子(优选1-3个杂原子)的单环或多环芳环,所述杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。取决于选择的环并且如果列举取代基的话,氮基可以为N、NH或N-取代基。氮杂原子和硫杂原子任

选地被氧化(例如,S,S(O),S(O)₂和N-O)。杂芳环可以连接至任何杂原子或碳原子处的其悬垂基团得到稳定结构。如果所得的化合物是稳定的话,本文中描述的杂芳环可以在碳原子或氮原子上被取代。杂芳基的实例包括任选取代的吡啶基、吡咯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,4-噻二唑基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基(phthalazinyl)、喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、萘并吡啶基(naphthyridinyl)、哒嗪基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]-吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、咕吨基和苯并喹啉基。

[0040] 如在本文中所使用的,术语“多醚”是指包含多个醚基的基团。

[0041] 如在本文中所使用的,术语“取代的”是指其中一个或多个氢原子各自独立地用一个或多个相同或不同的取代基取代的基团(radical)。取代基的实例包括但不限于,羟基、卤素、氧基、氨基、羧基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基。

[0042] 如在本文中所使用的,术语“风味组合物”是指包含适于口服的当与溶剂组合时提供期望的味道的一种或多种化合物(例如,助成分)的组合物。调味领域普通技术人员能够基于其常识并根据要调味的产品的本质和期望的味道来选择。

[0043] 如在本文中所使用的,术语“消费品”或“成品”是指作为用于销售指示的消费者准备使用的形式的组合物。用于消费品的适当溶剂是当与成品的其它组分组合时,将不会使消费品不适于其目标消费者使用的溶剂。

[0044] 如在本文中所使用的,术语“香料组合物”是指包括作为其任何形式的一种或多种香料组分和一种或多种溶剂或加香助成分(perfuming co-ingredient)的混合物。本领域已知,风味组合物将包含一种或多种香料组分(例如,加香助成分)从而赋予其所加入的组合物(例如,家用清洁剂,香水或其它商品)以嗅觉注意(olfactory note)。

[0045] 一般来说,调味成分和加香助成分属于醇类、醛类、酮类、酯类、醚类、乙酸酯类、腈类、萜烯类、含氮或含硫的杂环化合物和天然或合成来源的精油等各种各样的化学种类,并且对于本领域普通技术人员是公知的。这些成分中的很多列举在参考书诸如S.Arctander, Perfume and Flavor Chemicals,1969, Montclair, New Jersey, USA或任何其更新的版本中,将其引入此处以作参考。

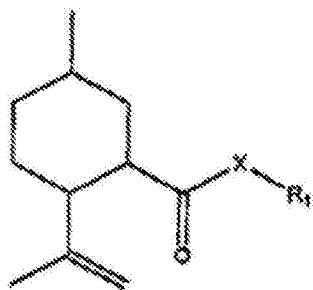
[0046] 术语“式I”、“式II”和“式III”包括任何子式(sub-formulas)。

[0047] 如在本文中所使用的,术语“约”是指在本领域普通技术人员确定的特定值的可接受的误差范围内,这将部分依赖于该值是如何测量或确定的,即,测量系统的限制。例如,基于本领域的实践,“约”可以指3以内或大于3的标准偏差。可选地,“约”可以指直至给定值的20%的范围,优选至多10%、更优选至多5%、和更优选至多1%。可选地,特别相对于生物系统或过程,该术语是指在值的数量级内、优选在5倍以内、更优选2倍以内。

[0048] B化合物

[0049] 本发明公开的主题提供一种式I的化合物或其立体异构体,

[0050]

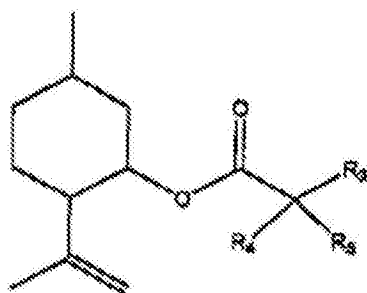


式 I

[0051] 其中X为O或N-R₂,且其中R₁和R₂选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组。在某些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。式I化合物的实例包括但不限于,N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺基)乙酸酯、N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺或N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。优选地,式I的化合物是N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺或N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

[0052] 另外,本发明公开的主题提供一种式II的化合物或其立体异构体,

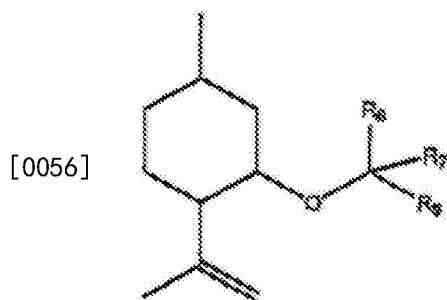
[0053]



式 II

[0054] 其中R₃、R₄和R₅选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组,且其中当R₃和R₄均为H时,R₅不是H、C₁-C₁₀脂族基团或C₁-C₁₀芳族基团。在某些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。式II化合物的实例包括但不限于,4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸、5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯和5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯。

[0055] 此外,本发明公开的主题提供一种式III的化合物或其立体异构体,

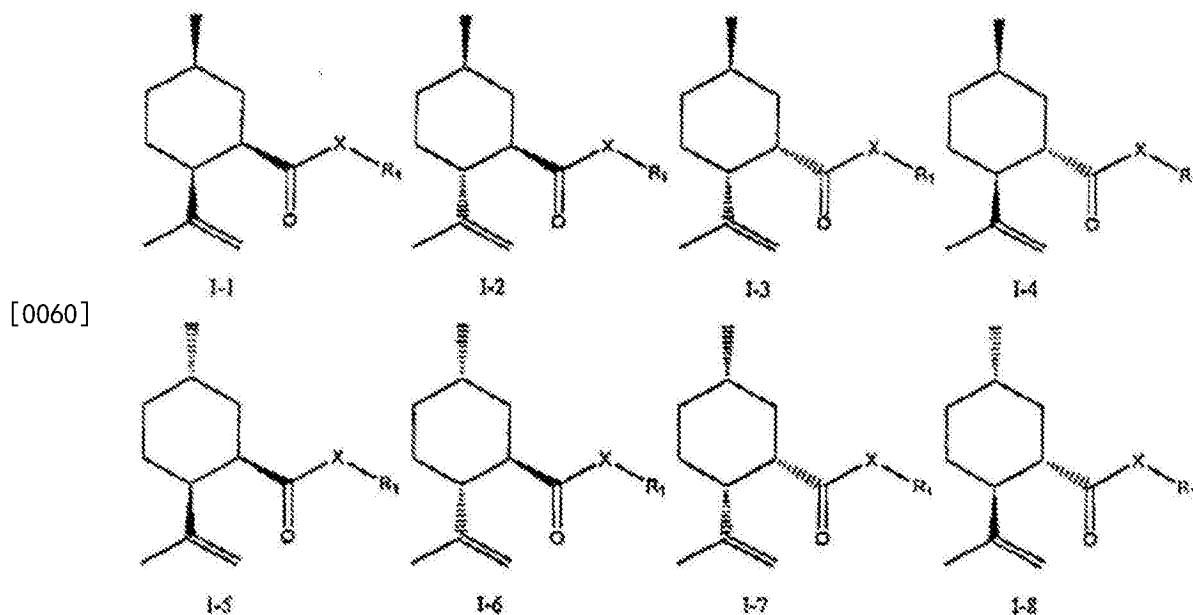


式 III

[0057] 其中R₆、R₇和R₈选自由H、烷基、烯基、芳基和杂芳基组成的组,且其中当R₆和R₇均为H时,R₈不是多醚。在一些实施方案中,各H、烷基、烯基、芳基和杂芳基用选自由羟基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基和腈基组成的组中的至少一种取代。式III化合物的实例包括但不限于,2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸和N-异丁基-2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺。

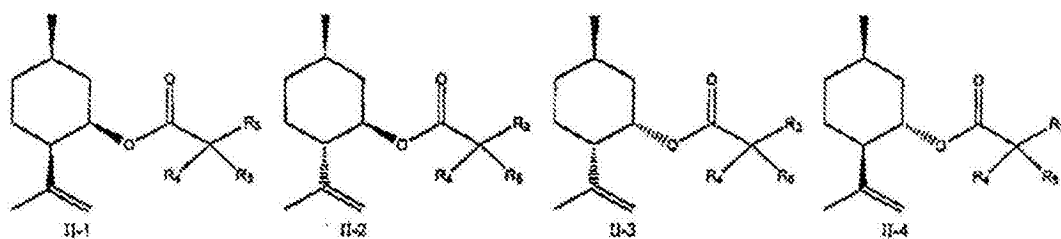
[0058] 本发明公开的主题的化合物具有不对称中心、几何中心(例如,双键)、或两者。意指所有手性、对映体、非对映体、外消旋体形式和所有的几何异构形式的结构。包含不对称取代的原子的本发明公开的主题的化合物可以以光学活性或外消旋体形式分离。本领域公知如何制备光学活性形式,诸如通过外消旋体形式的拆分,通过从光学活性原料合成,通过使用手性助剂,通过不对称合成技术,或者借助通过结晶或色谱手段分离。烯烃的几何异构体、C=N双键、或其他类型的双键可以存在于本文中描述的化合物中,所有这样的稳定的异构体包括在本发明公开的主题中。具体地说,本发明公开的主题的化合物的顺式和反式几何异构体也存在并且可分离为异构体的混合物或分开的(separated)异构体形式。认为用于制备本发明公开的主题的化合物和在其中制备的中间体的所有方法是本发明公开的主题的一部分。也认为示出或描述的化合物的所有互变异构体是本发明公开的主题的一部分。

[0059] 例如,式I的化合物可以作为任何如下所示的非对映异构体存在。

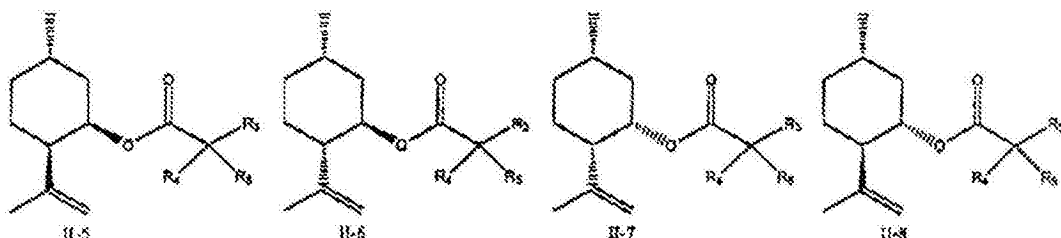


[0061] X和R₁如在上述式I中定义。

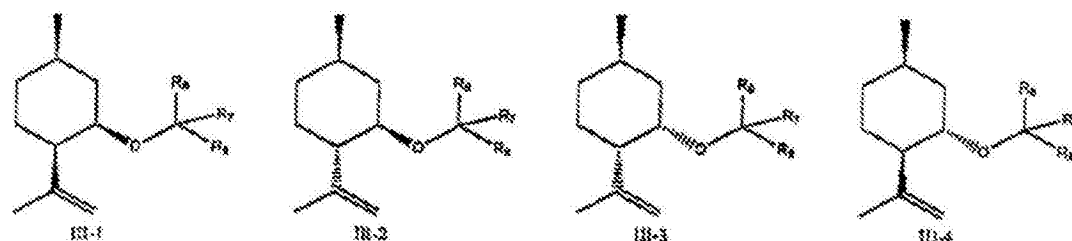
[0062] 式III的化合物可以作为任何如下所示的非对映异构体存在。



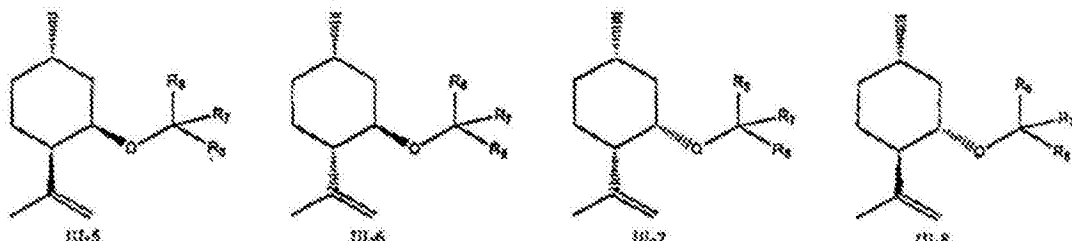
[0063]

[0064] R_3 、 R_4 和 R_5 如在上述式II中定义。

[0065] 式II的化合物可以作为任何如下所示的非对映异构体存在。



[0066]

[0067] R_6 、 R_7 和 R_8 如在上述式III中定义。

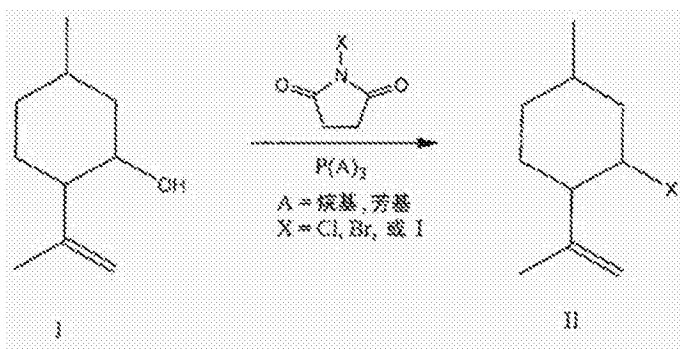
[0068] 1. 制备方法

[0069] 本发明公开的主题提供一种式I、II和III的化合物或其立体异构体的制备方法。

[0070] 1.1 式I化合物的制备

[0071] 在一个实施方案中,将异蒲勒醇(I)用N-卤代琥珀酰亚胺和三烷基-或三芳基-膦处理以提供如在流程图1中所示的2-氯代-4-甲基-1-异丙烯环己烷(II)。N-卤代琥珀酰亚胺的实例包括但不限于,N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺和N-碘代琥珀酰亚胺。优选地,N-卤代琥珀酰亚胺为N-氯代琥珀酰亚胺。优选地,三烷基-或三芳基-膦为三苯基膦。在Dean and Whittaker J.Chem.Soc.Perkin Trans.,(1990):1275-1277中记载了从异蒲勒醇合成2-氯代-4-甲基-1-(1-丙烯-2-基)环己烷。异蒲勒醇对于香精香料工业的本领域普通技术人员是广泛易得的。商业等级的异蒲勒醇作为Coolact® P购自Takasago International Corporation。

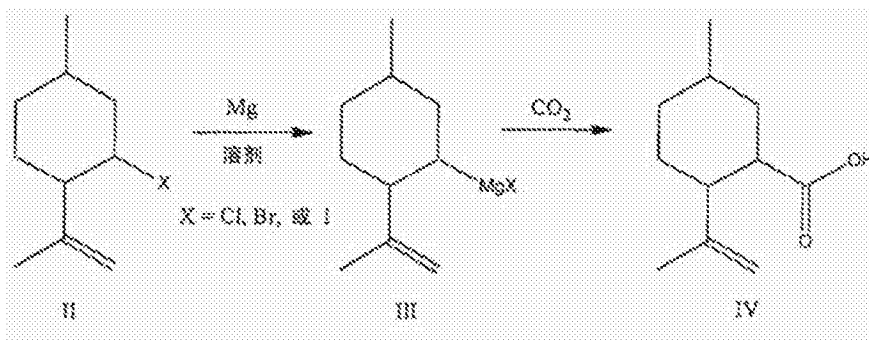
[0072]



流程图1

[0073] 将卤代化合物(II)与金属镁在溶剂中反应以制备如在流程图2中所示的相应的格氏产物(III)。适当的溶剂包括但不限于,四氢呋喃、二噁烷和二乙醚。优选地,溶剂为四氢呋喃。接着,将格氏产物用CO₂源猝灭以提供如在流程图2中所示的5-甲基-2-异丙烯环己烷羧酸(IV)。

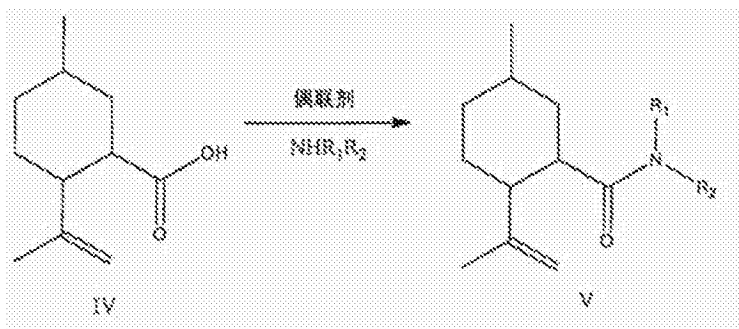
[0074]



流程图2

[0075] 将所述酸(IV)可以偶联至各种胺(NHR₁R₂)以提供如在流程图3中所示的一系列新的酰胺(V),其中R₁和R₂如在上述式I中定义。偶联剂的实例包括但不限于2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物、N,N'-二环己基碳二亚胺和N,N'-二异丙基碳二亚胺。

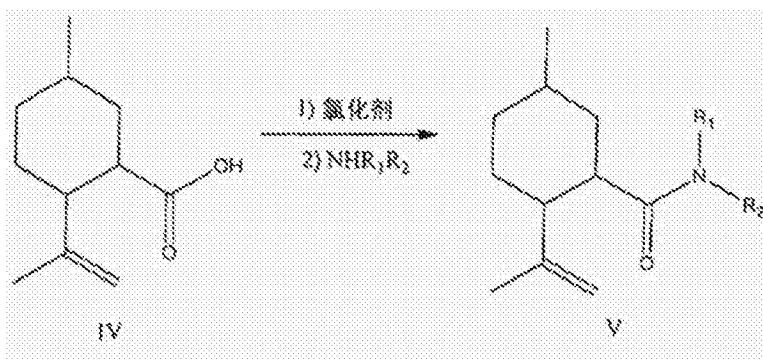
[0076]



流程图3

[0077] 可选地,所述酸(IV)可以首先与氯化剂反应接着与适当的胺(NHR₁R₂)反应以提供如在流程图4中所示的一系列新的酰胺(V),其中R₁和R₂如在上述式I中定义。氯化剂的实例包括但不限于亚硫酰氯和草酰氯。

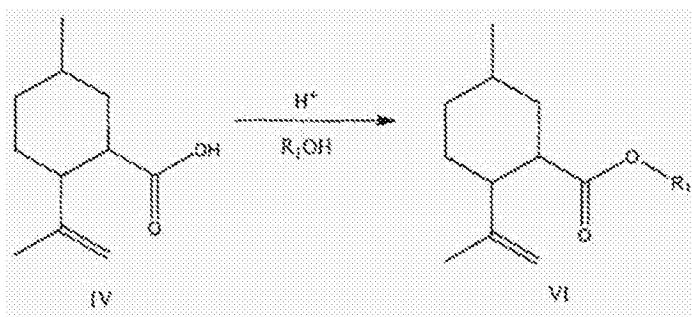
[0078]



流程图4

[0079] 所述酸(IV)也可以与各种醇和酸催化剂或本领域普通技术人员公知的其它适当地条件处理以提供如在流程图5中所示的一系列新的酯(VI),其中 R_1 如在上述式I中定义。醇的实例包括但不限于,甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇和丙三醇。

[0080]

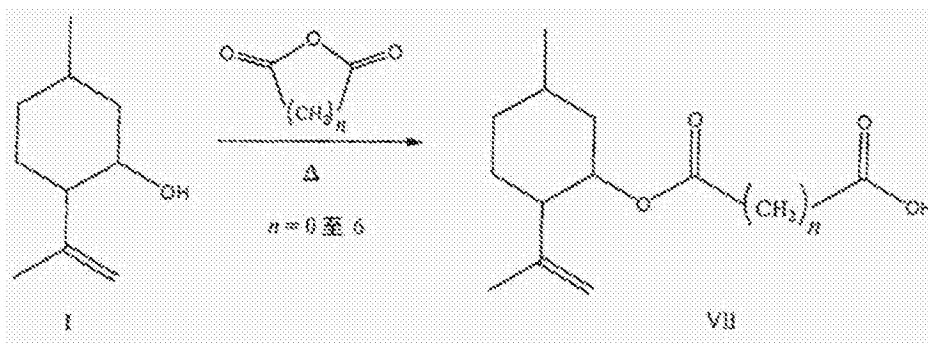


流程图5

[0081] 1.2式II化合物的制备

[0082] 在一个实施方案中,将异蒲勒醇(I)用各种酸酐在升高的温度下处理以提供如在流程图6中所示的一系列异蒲勒醇半酯(VII)。升高的温度可以在 60°C 至 90°C 变化。

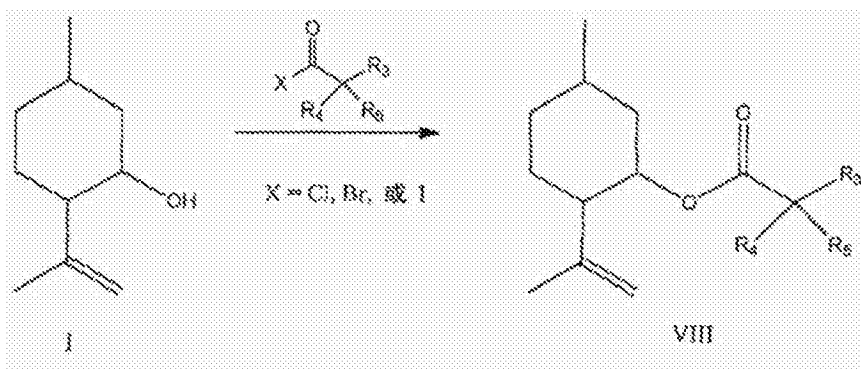
[0083]



流程图6

[0084] 可选地和此外地,异蒲勒醇(I)可以在本领域普通技术人员公知的适当条件下与各种有机酸直接偶联以提供如在流程图7中所示的一系列新的酯(VIII),其中 R_3 、 R_4 和 R_5 如在上述式II中定义。有机酸的实例包括但不限于丙酸、丁酸、戊酸、巴豆酸、草酸和丙二酸。酰基氯的实例包括但不限于丙酰氯、丁酰氯、己酰氯和巴豆酰氯。

[0085]

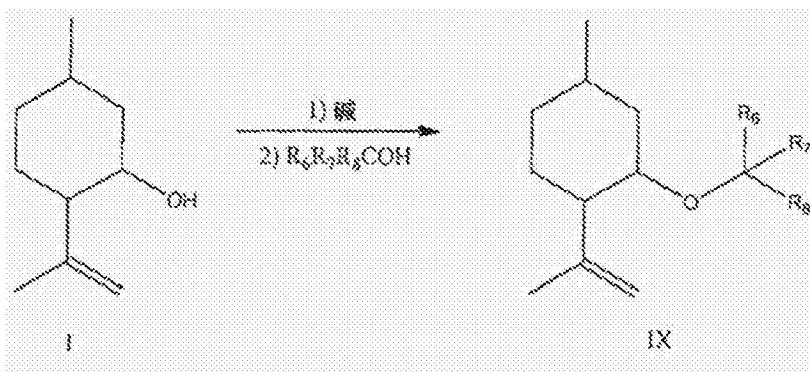


流程图7

[0086] 1.3式III化合物的制备

[0087] 在一个实施方案中,将异蒲勒醇(I)用碱金属或强碱处理,然后用各种醇($R_6R_7R_8COH$)反应以提供如在流程图8中所示的各种醚(IX),其中 R_6 、 R_7 和 R_8 如在上述式III中定义。碱金属的实例包括但不限于钠和钾。强碱的实例包括但不限于氢化钠和氢化钾。醇的实例包括但不限于乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇、丙二醇和丙三醇。

[0088]



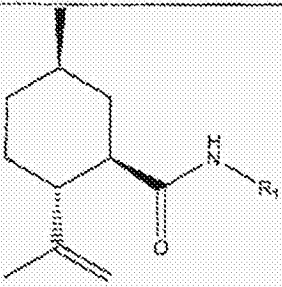
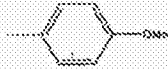
流程图8

[0089] 2. 性质

[0090] 本发明公开的主题的化合物赋予目标物的皮肤如口腔或鼻腔或其它局部区域以感觉作用并具有风味改进性质。例如,本发明公开的主题的化合物赋予清凉、温热、灼烧、颤动感、麻、令人垂涎、发霉的、苦的、和/或涩嘴的感觉。此外,本发明公开的主题的化合物可以赋予风味成分(flavor ingredient)以热带的、水果的(例如,浆果)、薄荷的、酚味的和蔬菜的(例如,胡椒味)感觉以及奶油的和甜味。式I、II和III的一些化合物的感官性质分别记载在表1、表2和表3中。

[0091] 表1

[0092]

			
式 1			
化合物 No.	R ₁	名称	感官性能
1	-CH ₂ CH ₃	(1R, 2R, 5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	清凉的、颤动感的、 麻的
2		(1R, 2R, 5R)-N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	略微清凉的、 令人垂涎的
3	-CH(CH ₃) ₂	(1R, 2R, 5R)-N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	略微清凉的
4	-C(CH ₃) ₃	(1R, 2R, 5R)-N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	略微灼烧的、温热的、 刺激的
5	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(1R, 2R, 5R)-N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	苦的、清凉的
6	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	(1R, 2R, 5R)-乙基 2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺)乙酸酯	苦的、清凉的、 刺激的
7		(1R, 2R, 5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	发霉的、涩嘴的、 略微清凉的
8		(1R, 2R, 5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺	酚味的、 强烈灼烧的

[0093] 表2

[0094]

式 II					
化合物 No.	R3	R4	R5	名称	感官性能
9	-CH ₂ CO ₂ H	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸	水果的、化学的、 略微清凉的 / 灼烧的
10	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸	甜的、水果的、 略微清凉的
11	-CH ₃	-OH	-H	(1R, 2S, 5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基 2-羟基丙酸酯	薄荷的、苦的、 清凉的
12	COCH ₃	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基 3-氧代丁酸酯	苦的、水果的
13	C(OH)CH ₃	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基 3-羟基丁酸酯	苦的、微辣的

[0095] 表3

[0096]

式 II					
化合物	R6	R7	R8	名称	感官性能
14	-CO ₂ H	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸	水果的、奶油的
15	-CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H	-H	(1R, 2S, 5R)-N-异丁基-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺	苦的、颤动感的 / 灼烧的

[0097] 本发明公开的主题的化合物显示出在目前商购可得的薄荷基类似物(menthyl analogs)中没有发现的一系列令人意外的感觉属性。例如,(1R,2R,5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(如在表1中列出的化合物1)显示提供清凉感、颤动感和麻感而其相应的薄荷基类似物,N-乙基-5-甲基-2-异丙基环己烷羧酰胺(如在美国专利号 U.S.4,150,052中记载并通常已知为WS-3)通常已知提供“净爽”(clean cool)感觉。另外,

已经发现化合物1比WS-3大大提高了辛辣化合物(pungent compound)的温热效果。详细参见实施例20。此外,(1R,2R,5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(如在表1中列出的化合物8)显示比WS-3提高并延长含漱液组合物(mouth-rinse composition)的清涼感。详细参见实施例21。因此,本发明公开的主题的化合物的属性提供了不能从目前商购可得的薄荷基类似物获得的显著的风味改进和感觉体验。

[0098] C.组合物

[0099] 1.风味组合物

[0100] 本发明公开的主题的化合物可以单独或者与其它助成分组合用于风味组合物。本发明公开的主题的化合物可以用作赋予调味工业的多种产品积极的感觉效果(positive sensory effect)或改进感觉性质的生理调节剂(physiological agent),所述调料工业的多种产品包括但不限于,食品诸如烘焙食品、谷物、奶制品、甜点;饮料诸如果汁、碳酸饮料、茶、加味水、水果类“奶昔”饮料、牛奶类饮料;糖果点心诸如糖、压制的薄荷糖、硬糖、口香糖;和胶凝材料、小吃、甜点、药品和非处方药(OTC)产品以及口腔护理产品等。

[0101] 本发明公开的主题的化合物可以以它们的任何形式单独的或者与助成分或佐剂(adjutant)组合引入风味组合物或调味品中以赋予风味组合物、食品或饮料以味道。因此,本发明公开的主题的化合物以它们的任何形式用作风味成分是本发明的另一目的,如包括本发明公开的主题的化合物的风味组合物。

[0102] 在一个实施方案中,本发明公开的主题的风味组合物包括式I的化合物,包括但不限于,N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺、乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺基)乙酸酯、N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺和N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。在特定实施方案中,风味组合物包括N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。在另一特定实施方案中,风味组合物包括N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺。

[0103] 在一个实施方案中,本发明公开的主题的风味组合物包括式II的化合物,包括但不限于,4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸、5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯、5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯和5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯。

[0104] 在一个实施方案中,本发明公开的主题的风味组合物包括式III的化合物,包括但不限于,2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸和N-异丁基-2-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺。

[0105] 本发明公开的主题的风味组合物可以为风味成分的简单混合物的形式或者为封装形式(encapsulated form),例如,可以包括诸如单糖、二糖或三糖、天然或改性淀粉、亲水胶体、纤维素衍生物、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、蛋白质或果胶等的壁形成和塑化材料的封入固体基质中的风味组合物。特别有用的基质材料的实例包括但不限于,蔗糖、葡萄糖、乳糖、左旋糖(levulose)、果糖(fructose)、麦芽糖(maltose)、核糖、右旋葡萄糖

(dextrose)、异麦芽糖醇(isomalt)、山梨糖醇(sorbitol)、甘露醇(mannitol)、木糖醇(xylitol)、乳糖醇(lactitol)、麦芽糖醇(maltitol)、戊糖醇(pentitol)、阿拉伯糖(arabinose)、戊糖(pentose)、木糖(xylose)、半乳糖(galactose)、麦芽糊精(maltodextrin)、糊精(dextrin)、化学改性的淀粉、氢化淀粉水解物、琥珀酰化或水解的淀粉、琼脂(agar)、卡拉胶(carrageenan)、阿拉伯树胶(gum arabic)、阿拉伯胶(gum acacia)、黄芪胶(tragacanth)、海藻酸盐(alginates)、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、衍生物、明胶(gelatin)、琼脂、海藻酸盐和其混合物。封装对于本领域普通技术人员是公知的,并且可以例如使用诸如喷雾干燥、附聚或挤出的技术、或涂层(coating)封装的技术,包括凝聚和复合凝聚技术来进行。

[0106] 本发明公开的主题的化合物由于能够赋予目标物的皮肤(例如口腔或鼻腔)以感觉效果并具有风味改进性质因此是有价值的。例如,本发明公开的主题的化合物赋予清凉的、温热的、灼烧的、颤动感的、麻的、令人垂涎的、发霉的、苦的,和/或涩嘴的感觉。参见表1-3。此外,本发明公开的主题的化合物可以赋予风味成分(flavor ingredient)以热带的、水果的(例如,浆果)、薄荷的、酚味的和蔬菜(例如,胡椒味)感觉以及奶油的和甜味的。参见表1-3。具体地,本发明公开的主题的化合物显示出在目前商购可得的薄荷基类似物(menthyl analogs)中没有发现的一系列令人意外的感觉属性。例如,如在实施例20中所示,(1R,2R,5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(如在表1中列出的化合物1)比N-乙基-5-甲基-2-异丙基环己烷羧酰胺(WS-3)大大提高了辛辣化合物(pungent compound)的温热效果。如在实施例21中所示,(1R,2R,5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(如在表1中列出的化合物8)比WS-3提高并延长含漱液组合物(mouth-rinse composition)的清凉感。因此,本发明公开的主题的化合物的属性提供了不能从目前商购可得的薄荷基类似物获得的显著的风味改进和感官体验。

[0107] 本发明公开的主题的化合物在风味组合物中的量依赖于风味组合物的本质而变化并且可以由本领域普通技术人员确定。例如,本发明公开的主题的化合物(例如,式I、II或III的化合物)在风味组合物中以约0.0001重量%至约99重量%、约0.0001重量%至约75重量%、约0.001重量%至约50重量%、约0.001重量%至约35重量%、约0.001重量%至约20重量%、约0.01重量%至约20重量%、约0.01重量%至约10重量%、约0.1重量%至约5重量%和约0.1重量%至约1重量%的量存在。例如,式I的化合物N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺在麻辣风味组合物中以约0.1重量%至约1重量%的量提高了温热感觉。参见例如实施例17。此外,式I的化合物N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺在芥末型风味组合物中以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量赋予了改进的徘徊的灼烧感。参见例如实施例18。此外,式II的化合物5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸在令人垂涎的风味组合物中以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量赋予了延长的清凉和增加的涩味。参见例如实施例19。本领域普通技术人员能够采用期望量的本发明公开的主题的化合物以提供期望的风味和强度。当化合物用于浓缩香精和风味组合物中时可以采用更高浓度。

[0108] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的风味组合物包括至少一种感觉唤起材料。所述感觉唤起材料可以为清凉成分、温热成分、颤动型成分或其组合。

[0109] 清凉成分的实例包括但不限于,薄荷醇、薄荷酮、樟脑、蒲勒醇、异蒲勒醇、桉树脑

(cineole)、2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺、N-乙基-2-异丙基-5-甲基环己烷羧酰胺、乙基-3-(对-薄荷烷-3-羧酰胺基)乙酸酯、N-(4-甲氧基苯基)-对-薄荷烷羧酰胺、N-乙基-2,2-二异丙基丁酰胺、N-环丙基-5-甲基-2-异丙基环己烷羧酰胺、N-(1,1-二甲基-2-羟基乙基)-2,2-二乙基丁酰胺、N-(4-氰基甲基苯基)-对-薄荷烷羧酰胺、N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-对-薄荷烷羧酰胺、N-(2-羟基乙基)-2-异丙基-2,3-二甲基丁酰胺、环丙烷羧酸(2-异丙基-5-甲基-环己基)-酰胺、N-[4-(2-氨基-2-氧乙基)苯基]-对-薄荷烷羧酰胺、吡咯烷酮羧酸薄荷酯(menthyl pyrrolidone carboxylate)、萆澄茄醇(cubebol)、豌豆球蛋白(icilin)、2-异丙基-5-甲基环己基4-(二甲基氨基)-4-氧丁酸酯、N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-对-薄荷烷羧酰胺(N-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-p-menthanecarboxamide)、N-苯并噁唑-4-基-3-对-薄荷烷羧酰胺、N-4-([1,2,4]三唑-1-基)-苯基-3-对-薄荷烷羧酰胺&N-4-(吡唑-1-基)-苯基-3-对-薄荷烷羧酰胺、N-(1-异丙基-1,2-二甲基丙基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-羧酰胺、N-(1-甲基-1-异丙基丁基)苯甲酰胺、葑基-N,N-二甲基琥珀酰胺、葑基琥珀酸单酯、乙基葑基丙二酸酯、琥珀酸单冰片酯(bornyl monosuccinate)、琥珀酸单异冰片酯(isobornyl monosuccinate)、3-氧丁酸薄荷酯(menthyl 3-oxobutyrate)、3-氧戊酸薄荷酯(menthyl 3-oxopentanoate)、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、3-1-薄荷氧基-2-甲基丙烷-1,2-二醇、对-薄荷烷-3,8-二醇、2-1-薄荷氧基乙烷-1-醇、3-1-薄荷氧基丙烷-1-醇、4-1-薄荷氧基丁烷-1-醇、3-羟基丁酸薄荷酯、6-异丙基-9-甲基-1,4-二氧杂螺-(4,5)-癸烷-2-甲醇、2-[(2-对-薄荷氧基)乙氧基]乙醇、琥珀酸薄荷酯(menthyl succinate)、戊二酸薄荷酯(menthyl glutarate)、琥珀酸二薄荷酯(dimethyl succinate)、戊二酸二薄荷酯(dimethyl glutarate)、乳酸薄荷酯(menthyl lactate)、薄荷酮缩甘油(menthol glycerin ketal)、薄荷油、椒样薄荷油(peppermint oil)、绿薄荷油(spearmint oil)、桉树油(eucalyptus oil)以及其所有的混合物、盐及其立体异构体。

[0110] 温热成分(warming ingredient)的实例包括但不限于,香草醇乙醚(vanillyl ethyl ether)、香草醇丙醚(vanillyl propyl ether)、香兰素丙二醇缩醛(vanillin propylene glycol acetal)、乙基香兰素丙二醇缩醛(ethyl vanillin propylene glycol acetal)、辣椒素(capsaicin)、姜辣素(gingerol)、香草醇丁醚(vanillyl butyl ether)、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-苯基-1,3-二氧戊环、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-(3',4'-二羟基-苯基)-1,3-二氧戊环、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-(2'-羟基-3'-甲氧基-苯基)-1,3-二氧戊环、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-(4'-甲氧基苯基)-1,3-二氧戊环、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-(3'4'-亚甲基二氧基-苯基)-1,3-二氧戊环、辣椒油(hot pepper oil)、辣椒油树脂(capsicum oleoresin)、姜油树脂(ginger oleoresin)、壬酸香草酰胺(nonyl acid vanillylamide)、4-(1-薄荷氧基-甲基)-2-(3'-甲氧基-4'-羟基苯基)-1,3-二氧戊环、香草醛-1,2-己烯乙二醇缩醛(vanillin-1,2-hexylene glycol acetal)、香草醛-1,2-丁烯乙二醇缩醛(vanillin-1,2-butyleneglycol acetal)、香草醛-1-丁氧基甘油缩醛(vanillin-1-butoxyglycerol acetal)以及其所有的混合物及其立体异构体。

[0111] 颤动型成分(tingling-type ingredient)的实例包括但不限于,千日菊素(spilanthol)、山椒素(sanshool)、羟基 α -山椒素(hydroxy α -sanshool)、羟基-山椒素(hydroxy-sanshool)、羟基 γ -山椒素(hydroxy γ -sanshool)、山椒素-I(sanshool-I)、山椒素II(sanshool II)、山椒酰胺(sanshoamide)、日本辣椒提取物(Japanese pepper

extract)、黑胡椒提取物(black pepper extract)、胡椒脂碱(chavicine)、胡椒碱(piperine)、紫锥菊提取物(echinacea extract)、北方花椒提取物(northern prickly ash extract)、尼泊尔香料帖木儿提取物(Nepalese spicetimur extract)、红辣椒油性树脂(red pepper oleoresin)、4-(1-薄荷氧基甲基)-2-苯基-1,3-二氧戊环、N-异丁基十一碳-(2,4)-二烯酰胺、N-环丙基-(2E,6Z)-壬二烯酰胺、N-乙基-(2E,6Z)-壬二烯酰胺、金纽扣油树脂(jambu oleoresin)以及其所有的混合物及其立体异构体。

[0112] 本发明公开的主题的化合物可以单独或者在载体材料之中或之上引入至风味组合物,所述载体材料包括但不限于,溶剂、油类、糖类或树脂。通常用于风味组合物的溶剂的实例是本领域公知的,包括但不限于,丙二醇,甘油三乙酸酯,柠檬酸三乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯、乙醇、植物油和萜烯。

[0113] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的风味组合物引入至或包括在口香糖和泡泡糖以及糖果点心(例如,硬糖或软糖或糖锭(lozenge))中。口香糖组合物典型地包括一种或多种胶姆糖基础剂(gum bases)和其它标准组分如调味剂、软化剂和甜味剂等。用于口香糖组合物的调味剂是本领域公知的并且包括天然调味料诸如柑橘油(citrus oil)、椒样薄荷油、绿薄荷油、冬青油(oil of wintergreen)、天然薄荷脑(natural menthol)、肉桂(cinnamon)和姜等;人工调味料诸如薄荷醇、香芹酮(carvone)、柠檬烯(limonene)、肉桂醛(cinnamic aldehyde)、芳樟醇(linalool)、香叶醇(geraniol)和丁酸乙酯等。如本领域公知的,口香糖组合物中使用的成分可以包括天然或人工甜味剂,并且可以为糖或无糖的。甜味剂典型地基于口香糖组合物的总重量以约20重量%至约80重量%、优选约30重量%至约60重量%存在于口香糖组合物中。无糖甜味剂包括但不限于,糖醇类诸如山梨糖醇、甘露糖醇(manifold)、木糖醇、氢化淀粉水解物和麦芽糖醇等。当采用强力甜味剂(high intensity sweetener)诸如三氯蔗糖(Sucralose[®])、阿斯巴甜(Aspartame[®])、纽甜(neotame[®])和安赛蜜(acesulfame)的盐等时,典型地存在至多约1.0重量%。

[0114] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的化合物引入至或包括在口腔个人护理品(例如,含漱液或牙膏)中。例如,含漱液可以通过以下来制备:将包括本发明公开的主题的化合物的风味组合物(例如,调味鸡尾酒(flavor cocktail);液体或粉末)溶解于进一步包括例如调味剂诸如薄荷醇和表面活性剂的溶剂(例如,水)中;然后将所得的溶液与例如赤藓糖醇水溶液(aqueous erythritol solution)混合。

[0115] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的化合物直接或间接添加至包含治疗活性剂(therapeutically active agent)(例如,药物)的药物剂型(例如,片剂、胶囊、滴剂或糖锭)。例如,本发明公开的主题提供包括一种或多种本发明公开的主题的化合物并且任选地进一步包括薄荷醇或用于治疗咽喉痛、咳嗽或其它上呼吸道疾病的其它药物的止咳糖。

[0116] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的化合物添加至例如用于制备以下物质的组合中:1)碳酸或非碳酸水果饮料(carbonated or non-carbonated fruit beverages)、碳酸饮料(carbonated cola drinks)、清爽酒(wine cooler)、水果酒(fruit liquor)、甜酒(cordial)、牛奶饮料(milk drink)、冰沙饮料("smoothy"drinks)、加味水、热带酒精(tropical alcoholic)和混合饮料("virgin"drink mixes)(例如,玛格丽塔酒(margarita)、冰镇果汁朗姆酒(pifia colada)或"rum-runner"浓缩液(concentrate)),和

粉末饮料(例如,运动固体饮料(powdered sport)或补水饮料("hydrating"drink));2)冷冻糖果(frozen confectioneries)诸如冰淇淋、冷冻果子露(sherbet)和冰棒(ice-llollies)、硬糖、软糖、太妃糖、巧克力和无糖糖果;3)甜品诸如果冻和布丁;4)糖果点心诸如蛋糕、饼干、口香糖和泡泡糖;5)调味品(condiment)、香料(spices)和调味料(seasonings)、干麦片(dry cereal)、燕麦片(oatmeal)和燕麦卷(granola bar);6)酒精饮料、功能饮料、果汁、茶、咖啡、莎莎(salsa)和凝胶珠(gel bead);7)口臭用膜带(film strips for halitosis)和口腔个人护理品;8)凝胶糖果、果胶软糖、淀粉糖、锭剂、止咳滴剂、喉咙锭剂、咽喉喷雾和牙膏。

[0117] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的化合物添加至例如以下物质,1)日本糖食如豆酱馅包子(buns with bean-jam filling)、甜果冻豆沙棒(bars of sweet jellied bean paste)和甜果冻米粉(sweet jellied pounded rice);2)果酱;糖果;3)面包;4)饮料,如绿茶、乌龙茶、红茶、柿叶茶(persimmon leaf tea)、甘菊茶(Chamomile tea)、箬竹茶(Sasa veitchii tea)、桑叶茶(mulberry leaf tea)、鱼腥草茶(Houttuynia cordata tea)、普洱茶、玛黛茶(Mate tea)、南非博士茶(Rooibos tea)、印度吉姆奈玛茶(Gimunema tea)、番石榴茶(Guava tea)、咖啡、浓咖啡(espresso)以及冷热浓咖啡和通过将浓咖啡和/或咖啡与牛奶、水或其它适合口服消费的液体混合而获得的咖啡产品(如拿铁咖啡(lattes)、牛奶咖啡(cafe au lait)、摩卡咖啡(cafe mocha))和可可;5)汤如日本风味汤、西式风味汤和中国风味汤;6)调味料;7)各种速溶饮料和食品;8)各种零食;和9)其它用于口服使用的组合物。

[0118] 在特定实施方案中,本发明公开的主题的化合物在成品中的用量基于成品的总重量在约0.1ppm至约10,000ppm、约1ppm至约2,500ppm的范围内。

[0119] 2. 香料组合物

[0120] 本发明公开的主题的化合物可以引入至香料组合物中,包括但不限于,蜡烛;空气清新剂;香精(perfumes);古龙水;个人护理产品,例如香皂、除臭剂、香波、护发素、沐浴露和剃须乳液;化妆品,如乳液和药膏;以及洗涤剂;织物护理产品和家用清洁剂/清洁剂。更具体地,本发明公开的主题的化合物可以引入至例如以下的物质中,1)香水产品,香精(perfume),香水(eau de perfume),淡香水(eau de toilet)和古龙水(eau de cologne)等,护肤化妆品,洁面膏(face washing creams)、雪花膏(varnishing cream)、清洁膏(cleansing cream)、冷霜(cold cream)、按摩膏和油、乳液(milky lotion)、爽肤水(skin toning lotion)、化妆水、面膜和卸妆水等;2)彩妆化妆品(makeup cosmetic)、粉底,蜜粉(face powder)、粉饼(pressed powder)、滑石粉(talcum powder)、口红、唇膏、脸颊粉(cheek powder)、眼线笔、睫毛膏、眼影、眉笔、眼部彩妆组合(eye pack)、指甲油(nail enamel)和指甲油去除剂等等;3)头发护理化妆品,发蜡、润发油(brilliantine)、卷发剂(setting lotion)、发蜡条(hair stick)、固发剂(hair solids)、发油、焗油膏(hair treatment)、发乳(hair cream)、头发滋补剂(hair tonics)、整发液(hair liquids)、发胶、生发剂和染发剂等;4)防晒化妆品,防晒产品(suntan product)和防晒产品(sunscreen product)等;5)医疗美容化妆品,止汗剂(antiperspirant)、须后乳液和凝胶剂、烫发液(permanent wave lotion)、药皂、药用洗发水和药用护肤品(medicated skin care product)等;6)护发产品,洗发水、染发剂(rinses)、洗发护发水(shampoo-including-

rinse)、护发素,焗油膏和护发组合包(hair packs)等;7)如皂,洗衣皂(toilet soap)、沐浴皂(bath soap)、香皂(perfumed soap)、透明皂和合成皂等;8)清洗身体的肥皂,沐浴液(body soap)、沐浴露和洗手液等;9)洗浴,沐浴剂(bathing agent)(如浴盐,浴片(bath tablet)和沐浴液等)、泡泡浴(foam bath)(泡泡浴(bubble bath)等)、沐浴油(例如,香氛沐浴(bath perfume)和沐浴胶囊(bath capsule)等)、牛奶浴、沐浴露(bath gel)和洗浴香精块(bath cube)等;10)洗涤剂,衣物重垢型洗涤剂(heavy duty detergents for clothes)、衣物轻垢洗涤剂(light duty detergents for clothes)、液体洗涤剂、洗衣皂(laundering soap)、浓缩洗涤剂(compact detergent)和皂粉(powder soap)等;11)软化整理剂(softening finishing agent)、软化剂和家具护理品等;及除臭剂(deodorant)和芳香物质(aromatic substance)等;12)驱虫剂和杀虫剂等;13)口腔护理品,如牙膏、口腔清洁剂(mouth cleaner)、含漱液、锭剂(troch)和口香糖等;和14)药品和OTC药品(pharmaceutical and OTC products),泥敷剂(poultices)、外用皮肤护理药物如软膏和内服药物等等。

[0121] 实施例

[0122] 以下实施例仅是本发明公开的主题的示例并且它们绝不当被认为限定本发明公开的主题的范围。

[0123] 借助如下所示的实施例进一步描述本申请,其中缩写具有本领域的通常含义。列出的熔点(m.p)和沸点(b.p.)未修正并且所有的温度以摄氏度(°C)表示。熔点定义为固体变为液体的温度,并且使用Fisher-Johns熔点设备在标准大气压下获得。沸点定义为在指定的压力下液体变为蒸气的温度,并且通过真空蒸馏获得。除非另外说明,核磁共振(NMR)光谱数据在氘代氯仿(CDCl₃)中记录,对于质子(¹H)和碳(¹³C)谱两者均使用400MHz仪器(JEOL制)。化学位移(δ)以相对于作为参考的四甲基硅烷的ppm表示。在¹H实验中在峰下的相对面积对应于与各个官能团相关的氢原子数。与各个峰相关的多样性(multiplicity)表示为单峰(s)、宽的单峰(bs)、双重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、双重双峰(dd)和多重峰(m)。

[0124] 实施例1—(1R,2R,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酸的制备

[0125] 将7.0g(0.29mol)金属镁添加至500ml无水四氢呋喃并且加热至60°C同时在氮气气氛下搅拌。将50.0g(0.29mol)2-氯-4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己烷(使用在Dean and Whittaker J,Chem.Soc.Perkin Trans.,1990,1275-1277中记载的步骤从1-异蒲勒醇制备)溶于200ml无水四氢呋喃并且在保持温和回流的速率下逐滴添加至搅拌的悬浮液。当完成添加时,使混合物再搅拌16h。然后将CO₂气体通过气体扩散器鼓泡至溶液中6小时或者直至完成反应。然后通过逐滴添加300ml的1N HCl将溶液猝灭。将所得的两相混合物转移至分液漏斗并且去除水层。借助将有机层用额外的300ml的1N HCl、300ml水和300ml饱和盐溶液连续洗涤。然后将有机层经无水硫酸镁干燥并且经旋转蒸发器去除溶剂以提供48.2g黄色的油。然后蒸馏该黄色的油以提供43.6g(产率83%)在静置时固化为蜡状白色固体的无色的油。

[0126] m.p. -59-61°C

[0127] ¹H NMR(CDCl₃): δppm 0.91(d,3H) 1.02(m,1H) 1.22(m,2H) 1.41(tdd,1H) 1.69(m,1H) 1.70(s,3H) 1.77(m,2H) 1.97(m,2H) 2.16(td,1H) 2.44(td,1H) 4.71(s,2H) 9.47(bs,1H)

[0128] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 20.1, 22.2, 31.4, 31.7, 34.5, 38.0, 47.2, 47.6, 110.7, 147.7, 181.5

[0129] 实施例2--(1R,2R,5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物1)的制备

[0130] 将5.0g(0.027mol)(1R,2R,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酸和7.7g(0.030mol)2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物悬浮于50ml二氯甲烷中。向其逐滴添加15ml的2.0M的在己烷中的乙胺和在25ml二氯甲烷中的3.05g(0.030mol)三乙胺的溶液。将该混合物在室温下搅拌18h。接着将所得的黄色浆液用50ml的1N HCl猝灭。将该两相混合物放置在分液漏斗中并且去除水层。将有机层用100ml的1M NaOH、100ml水和100ml饱和盐溶液洗涤。然后将有机层经无水硫酸镁干燥并且经旋转蒸发仪去除溶剂以提供4.2g淡黄色的固体。将粗制固体从3:1丙酮/水中重结晶以提供3.1g(产率54%)白色固体。

[0131] m.p. -83-84°C

[0132] ^1H NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 0.89(d, 3H) 1.00(m, 1H) 1.07(t, 3H) 1.24(m, 2H) 1.41(m, 1H) 1.63(m, 1H) 1.67(s, 3H) 1.85(m, 2H) 2.12(m, 2H) 3.23(m, 2H) 4.70(s, 2H) 5.30(bs, 1H)

[0133] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 14.9, 20.5, 22.3, 31.8, 32.0, 34.0, 34.5, 38.7, 47.4, 49.9, 110.6, 148.2, 174.9

[0134] 实施例3--(1R,2R,5R)-N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物2)的制备

[0135] 根据实施例2的步骤,使用1.7g(0.030mol)环丙胺,获得(1R,2R,5R)-N-环丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从2:1丙酮/水中重结晶以提供1.9g(产率32%)白色固体。

[0136] m.p. -118-119°C

[0137] ^1H NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 0.40(m, 2H) 0.72(m, 2H) 0.90(m, 3H) 1.01(m, 1H) 1.30(m, 4H) 1.69(m, 5H) 1.80(d, 2H) 2.09(m, 2H) 2.61(m, 1H) 4.70(m, 2H) 5.50(bs, 1H)

[0138] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 6.6, 6.7, 20.5, 22.2, 22.3, 31.8, 32.0, 34.5, 38.5, 47.4, 49.4, 110.7, 148.2, 176.4

[0139] 实施例4--(1R,2R,5R)-N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物3)的制备

[0140] 根据实施例2的步骤,使用1.8g(0.030mol)异丙胺,获得(1R,2R,5R)-N-异丙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从2:1丙酮/水中重结晶以提供2.8g(产率46%)白色固体。

[0141] m.p. -96-98°C

[0142] ^1H NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 0.88(d, 3H) 0.97(m, 1H) 1.05(d, 6H) 1.26(m, 1H) 1.37(m, 1H) 1.76(m, 5H) 2.03(m, 2H) 2.13(m, 2H) 4.00(m, 1H) 4.71(s, 2H) 5.19(bs, 1H)

[0143] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ_{ppm} 20.4, 22.3, 22.7, 22.9, 31.8, 32.0, 34.6, 38.6, 41.3, 47.5, 49.8, 110.7, 148.2, 174.0

[0144] 实施例5--(1R,2R,5R)-N-(叔丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物4)的制备

[0145] 根据实施例2的步骤,使用2.2g(0.030mol)叔丁胺,获得(1R,2R,5R)-N-(叔丁基)-

5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从75%乙醇中重结晶以提供3.6g(产率56%)白色固体。

[0146] m.p-146-148°C

[0147] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.88(d,3H)0.93(m,1H)1.00(m,1H)1.25(m,9H)1.38(m,2H)1.70(m,5H)1.80(m,1H)1.96(m,1H)2.11(m,1H)4.72(s,2H)5.16(bs,1H)

[0148] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm20.4,22.3,28.8,31.9,32.0,34.6,38.6,47.6,50.3,50.8,110.7,148.3,174.3

[0149] 实施例6--(1R,2R,5R)-N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物5)的制备

[0150] 根据实施例2的步骤,使用2.2g(0.030mol)仲丁胺,获得(1R,2R,5R)-N-(仲丁基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从2:1丙酮/水中重结晶以提供2.4g(产率38%)白色固体。

[0151] m.p-129-132°C

[0152] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.84(m,3H)0.89(d,3H)1.02(m,4H)1.25(m,2H)1.39(m,3H)1.71(m,5H)1.83(m,1H)2.12(m,2H)3.85(m,1H)4.71(m,2H)5.16(br.s.,1H)

[0153] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm10.1,10.3,20.4,20.5,20.6,22.3,29.7,32.1,34.6,38.8,46.0,47.4,49.8,148.2,174.2

[0154] 实施例7--(1R,2R,5R)-乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺)乙酸酯(表1中的化合物6)的制备

[0155] 根据实施例2的步骤,使用3.1g(0.030mol)甘氨酸乙酯(glycine ethyl ester),获得(1R,2R,5R)-乙基2-(5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺)乙酸酯并且从2:1乙醇/水中重结晶以提供3.1g(产率43%)白色固体。

[0156] m.p-78-81°C

[0157] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.90(d,3H)1.00(m,1H)1.25(m,5H)1.42(m,1H)1.67(s,3H)1.78(m,2H)1.88(m,1H)2.21(m,2H)3.96(dq,2H)4.18(m,2H)4.70(s,2H)5.92(bs,1H)

[0158] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm14.1,20.4,22.2,31.8,32.0,34.5,38.7,41.2,47.2,49.4,61.4,110.7,148.1,170.1,175.1

[0159] 实施例8--(1R,2R,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物7)的制备

[0160] 根据实施例2的步骤,使用3.7g(0.030mol)4-甲氧基苯胺,获得(1R,2R,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从乙醇中重结晶以提供4.3g(产率55%)灰白色固体。

[0161] m.p-157-158°C

[0162] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.91(d,3H)1.05(m,1H)1.30(m,2H)1.45(m,1H)1.76(m,5H)1.95(d,1H)2.25(m,2H)3.76(s,3H)4.77(d,2H)6.81(m,2H)7.05(bs,1H)7.24(m,2H)7.33(m,2H)

[0163] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm20.8,22.3,31.9,32.0,34.5,38.7,47.4,50.6,55.5,110.9,114.1,121.9,131.6,148.4,156.2,173.1

[0164] 实施例9--(1R,2R,5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己

烷羧酰胺(表1中的化合物8)的制备

[0165] 根据实施例2的步骤,使用3.6g(0.030mol)4-氨基苯基乙腈,获得(1R,2R,5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺并且从庚烷中重结晶以提供2.7g(产率34%)淡黄色固体。

[0166] m.p-106-107°C

[0167] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.93(d,3H)1.02(m,1H)1.31(m,2H)1.47(m,1H)1.75(m,5H)1.96(m,1H)2.28(m,2H)3.68(s,2H)4.78(s,2H)7.18(bs,1H)7.22(m,2H)7.46(m,2H)

[0168] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm20.4,21.8,23.1,28.0,32.3,34.1,38.0,45.5,47.4,51.5,110.9,112.0,118.1,120.4,128.4,138.3,148.7,173.6

[0169] 实施例10--(1R,2S,5R)-4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸(表2中的化合物9)的制备

[0170] 将10.0g(0.065mol)异蒲勒醇和8.7g(0.097mol)琥珀酸酐在90°C下在氮气层下一起搅拌18小时。接着将粗制产品蒸馏以去除任何未反应的原料、然后分馏以提供7.8g(产率47%)作为无色油的(1R,2S,5R)-4-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-4-氧代丁酸。

[0171] b.p.-105-111°C(0.6mm)

[0172] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.91(d,3H)1.02(m,2H)1.33(m,1H)1.52(m,1H)1.62(s,3H)1.67(m,2H)1.97(m,1H)2.09(m,1H)2.51(m,2H)2.66(m,2H)4.69(d,2H)4.78(m,1H)10.24(bs,1H)

[0173] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm19.3,22.0,29.0,29.1,30.3,31.3,34.0,40.3,50.7,74.0,111.8,146.0,171.4,178.4

[0174] 实施例11--(1R,2S,5R)-5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸(表2中的化合物10)的制备

[0175] 根据实施例10的步骤,使用11.0g(0.097mol)戊二酸酐,获得10.1g(产率58%)作为无色油的(1R,2S,5R)-5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸。

[0176] b.p-110-114°C(0.5mm)

[0177] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.90(d,3H)0.98(m,2H)1.34(m,1H)1.52(m,1H)1.63(s,3H)1.68(m,2H)1.88(m,1H)1.95(m,1H)2.08(m,1H)2.30(m,2H)2.37(m,2H)4.70(d,2H)4.79(m,1H)10.55(bs,1H)

[0178] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ ppm19.4,19.8,22.0,30.3,31.3,32.9,33.5,34.0,40.4,50.7,73.7,111.8,146.1,172.3,179.2

[0179] 实施例12--(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯(表2中的化合物11)的制备

[0180] 在装配有Dean-Stark分离器(Dean-Stark trap)的圆底烧瓶中将10.0g(0.065mol)异蒲勒醇、10.0g(0.112mol)L-乳酸和0.25g(.001mol)对甲苯磺酸溶于20ml庚烷。将溶液加热至回流并且将产生的所得水收集在分离器中。回流6小时之后使反应冷却至室温并且将所得的溶液与50ml的50%氢氧化钠水溶液搅拌2小时。将有机层经无水硫酸镁干燥并且经旋转蒸发仪浓缩。然后将粗制产品蒸馏以提供7.1g(产率48%)作为淡黄色油的(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基2-羟基丙酸酯。

[0181] b.p-117-122°C(1mm)

[0182] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm 0.92(3H,d) 1.25(1H,m) 1.33(1H,m) 1.45(3H,d) 1.53(1H,m) 1.58(4H,m) 1.63(1H,m) 1.94(1H,m) 2.22(1H,m) 4.38(1H,q) 4.97(1H,d) 4.98(1H,d) 5.12(1H,m)

[0183] 实施例13--(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯(表2中的化合物12)的制备

[0184] 在装配有Dean-Stark分离器(Dean-Stark trap)的圆底烧瓶中将10.0g(0.065mol)异蒲勒醇、11.3g(0.097mol)乙酰乙酸甲酯和0.2g(.001mol)对甲苯磺酸溶于25ml庚烷。将溶液加热至回流并且将产生的所得的水收集在分离器中。回流6小时之后使反应冷却至室温并且经旋转蒸发仪去除溶剂。然后将粗制产品蒸馏以提供11.6g(产率75%)作为无色油的(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯。

[0185] b.p-118-125°C(1mm)

[0186] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm 0.92(3H,d) 1.25(1H,m) 1.33(1H,m) 1.53(1H,m) 1.58(4H,m) 1.62(2H,m) 1.94(1H,m) 2.12(3H,s) 2.22(1H,m) 3.56(2H,s) 4.97(2H,s) 5.11(1H,m)

[0187] 实施例14--(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯(表2中的化合物13)的制备

[0188] 将5g(0.021mol)(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-氧代丁酸酯(如在实施例13中获得的)溶于20ml四氢呋喃并且将该溶液冷却至-20°C。向该冷却的混合物以始终保持反应温度低于0°C的速率逐滴添加0.2g(0.005mol)硼氢化钠在20ml四氢呋喃中的溶液。完成滴加之后,将反应在0°C下搅拌1小时、接着使反应升温至室温并且搅拌一夜。将反应用25ml的1N HCl猝灭并且将有机层用50ml水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥、经旋转蒸发仪浓缩,然后将粗制产品使用5%在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液借助硅胶柱层析来纯化以提供0.5g(产率10%)作为无色油的(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基3-羟基丁酸酯。

[0189] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm 0.92(3H,d) 1.17(3H,d) 1.25(1H,m), 1.33(1H,m) 1.53(1H,m) 1.57(4H,m) 1.61(1H,m), 1.65(1H,m) 1.94(1H,m) 2.22(1H,m) 2.48(2H,d) 3.95(1H,m), 4.98(2H,s) 5.11(1H,m)

[0190] 实施例15--(1R,2S,5R)-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸(表3中的化合物14)的制备

[0191] 在500ml圆底烧瓶中在氮气气氛下在250ml无水二甲苯中悬浮8.1g(0.337mol)氢化钠(在矿物油中的60%分散液)。将该悬浮液加热至回流并且在4小时的时间内逐滴添加20.0g(.130mol)异蒲勒醇。在90分钟内向该所得的混合物添加14.7g(0.156mol)氯代乙酸在50ml无水二甲苯中的溶液并且将混合物再搅拌2小时。在使得溶液冷却至室温之后,将反应通过逐滴添加冷的10%HCl溶液来猝灭。将有机层用250ml水洗涤2次、经无水硫酸镁干燥、接着浓缩和用100ml甲苯稀释。向该所得的甲苯溶液添加28%在甲醇中的甲醇钠25ml溶液接着添加80ml水。将水溶液层用甲苯洗涤2次、接着通过添加35%HCl而酸化至pH3。蒸馏所得的有机层以给出作为14.3g(产率52%)淡黄色油的(1R,2S,5R)-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸。

[0192] b.p-100-102°C(0.5mm)

[0193] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm 0.92(3H,d) 1.24(1H,m) 1.33(1H,m) 1.55(5H,m) 1.60(1H,m)

1.66(1H,m)1.82(1H,m),2.16(1H,m)3.50(1H,m),4.08(2H,s)4.97(2H,s)9.63(1H,bs)

[0194] 实施例16--(1R,2S,5R)-N-异丁基-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺(表3中的化合物15)的制备

[0195] 将2.6g(0.012mol)(1R,2S,5R)-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酸(如在实施例15中制备的)和3.1g(0.012mol)2-氯代-1-甲基吡啶鎓碘化物悬浮在25ml二氯甲烷中。向其逐滴添加0.88g(0.012mol)异丁基胺和2.43g(0.024mol)三乙胺在25ml二氯甲烷中的溶液。将该混合物在室温下搅拌18h。如在实施例2中所述的完成检查。将所得的粗制产品使用5%在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液借助硅胶柱层析来纯化以提供0.47g(产率15%)作为无色油的(1R,2S,5R)-N-异丁基-2-((5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)乙酰胺。

[0196] ^1H NMR(CDCl_3): δ ppm0.85(6H,d)0.92(3H,d)1.24(1H,m),1.43(1H,m)1.58(5H,m)1.69(1H,m)1.78(2H,m)1.81(1H,m)2.19(1H,m)3.19(2H,d),3.46(1H,m),3.95(2H,s),4.98(2H,s)5.04(1H,bs)

[0197] 实施例17--包括(1R,2R,5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物1)的温热风味组合物

[0198] 化合物1在水中以0.05%(化合物1的剂量为2.5ppm)在以下麻辣风味组合物配方A中测试并且由8位培训过的评价者品尝,与以下所示的不包含化合物1的对照配方B比较。

[0199]

	配方A	配方B
辣椒油树脂,nat.(w/w%)	2.0	2.0
肉桂皮油,nat.(w/w%)	0.2	0.2
肉桂醛,nat.(w/w%)	0.1	0.1
乙醇,95%,nat.(w/w%)	97.2	97.7
化合物1(w/w%)	0.5	-

[0200] 在舔舐和吐出样品后5分钟内询问各位评价者来基于1-9的等级评定在口中的温热水平。发现在配方A中化合物1提高最初的热感并且评价者报道具有比在下表中示出的对照配方B更强烈的热的更强的整体灼烧感。

时间 (分钟)	评定的配方 A 的温热等级	评定的配方 B 的温热等级
0.5	5.0	4.4
1	5.1	4.2
5	2.8	2.7

[0201]

[0202] 实施例18--包括(1R,2R,5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物8)的芥末型风味组合物

[0203] 化合物8在水中以0.2%(化合物8的剂量为10ppm)在以下芥末型风味组合物配方C中测试并且由8位培训过的评价者品尝,与以下所示的不包含化合物8的对照配方D比较。

[0204]

	配方C	配方D
芥子油, nat. (w/w%)	1.0	1.0
乙醇, 95%, nat. (w/w%)	98.5	99.0
化合物8(w/w%)	0.5	—

[0205] 作为被8位评价者中的7位优选而选择配方C。与对照配方D相比, 化合物8的添加增加了更强的和持久的灼烧感并且给予芥末型风味组合物配方C更天然的特性。

[0206] 实施例19—包括(1R, 2S, 5R)-5-((-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己基)氧)-5-氧代戊酸(表2中的化合物10)的含漱液(mouthwatering)组合物

[0207] 化合物10在水中以0.05%(化合物10的剂量为2.5ppm)在以下含漱液组合物配方E中测试并且由3位专业的培训过的评价者品尝, 与以下所示的不包含化合物10的对照配方F比较。

[0208]

	配方E	配方F
金纽扣油树脂(30, 在PG中)(w/w%)	2.0	2.0
薄荷醇, nat. (w/w%)	0.05	0.05
香草醛(w/w%)	0.1	0.1
丙二醇(w/w%)	97.35	97.85
化合物10(w/w%)	0.5	—

[0209] 全部3位专业的评价者感觉配方E具有更令人愉快的含漱效果具有延长的凉感和提高的涩味。相对于配方F, 全部3位评价者更喜欢配方E。

[0210] 实施例20—(1R, 2R, 5R)-N-乙基-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物1)的与其相应的薄荷基类似物N-乙基-5-甲基-2-异丙基环己烷羧酰胺(WS-3)的温热提高性能的比较

[0211] 测试化合物1的来自辛辣化合物香兰基丁醚(VBE)的温热效果的协同增强。制备1%的在乙醇中的VBE的原液(stock solution)。接着将该原液以0.2%添加在水中从而产生20ppm品尝液(tasting solution)(对照)。向随后的20ppm品尝液添加2.5ppm化合物1(配方G)和2.5ppm WS-3(配方H)。在舔舐和吐出样品后询问10位培训过的评价者以评定在口中的热强度并评定3个样品的优选。

[0212] 相对于对照配方和配方H, 配方G由于被10位评价者中的7位优选而被选择。专业小组成员描述, 与对照配方或配方H相比, 配方G包括快速发作和干净的热这是更令人愉快的。

[0213] 实施例21—(1R, 2R, 5R)-N-(4-(氰基甲基)苯基)-5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)环己烷羧酰胺(表1中的化合物8)相对于N-乙基-5-甲基-2-异丙基环己烷羧酰胺(WS-3)在含漱液组合物中的清凉提高性能的比较

[0214] 在如下的含漱液组合物配方J中测试化合物8并且由5位专业的培训过的评价者在20分钟内评价, 与其它两种薄荷风味组合物即示于以下的包含WS-3的对照配方和配方K相比较。

[0215]

	对照配方1	配方J	配方K
--	-------	-----	-----

薄荷香精(w/w%)	80	75	75
薄荷醇,nat.(w/w%)	20	20	20
化合物8(w/w%)	—	5	—
WS-3(w/w%)	—	—	5

[0216] 将各个组合物以0.1%溶于以下的含漱液(化合物8和WS-3的剂量分别为50 ppm)。

[0217]

月桂基硫酸钠,30%,在水中	1%
山梨糖醇	2%
糖精钠	0.05%
苯甲酸钠	0.08%
薄荷醇,nat.	0.02%
甘油,nat.99.7%	7%
水	89.85%

[0218] 在口中0、0.5、1、5、10和20分钟时询问评价者以基于1-9的等级评定清凉强度。发现如下表中所示,相对于对照配方和配方K,配方J提高和延长了1分钟后含漱液组合物的清凉感(cooling perception)。

[0219]

时间 (分钟)	评定的对照配方的清凉强度等级	评定的配方J的清凉强度等级	评定的配方K的清凉强度等级
0	4.3	4.0	4.3
0.5	5.1	4.3	4.4
1	4.8	4.8	4.8
5	2.8	3.8	3.4
10	2.0	2.8	2.1
20	1.3	1.6	1.3

[0220] ***

[0221] 本发明公开的主题不限于本文中记载的特定实施方案的范围。实际上,由前述描述和附图,除了本文中记载的那些以外,本发明公开的主题的各种修改对于本领域普通技术人员将变得显而易见。这样的修改意欲落入所附的权利要求的范围内。

[0222] 在本申请中引述专利、专利申请出版物产品描述和协议,将其公开以其整体引入此处以作参考。